

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Den 21. januar 2021  
Sagsnr.: 2018113377

## Endelig indstilling

### Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af urinsyreigt

#### Baggrund

Lægemiddelstyrelsen har anmodet Medicintilskudsnet om at revurdere tilskudsstatus for lægemidler til behandling af urinsyreigt.

Denne indstilling omfatter alle lægemidler i ATC-gruppe M04, der er godkendt til markedsføring i Danmark, og som er, eller har været markedsført per 11. januar 2021.

Vores indstilling omfatter samtlige lægemiddelformer, styrker og pakningsstørrelser af de pågældende lægemidler.

**Bilag A** er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2017-2019.

**Bilag B** er en oversigt over lægemiddelstofferne og -formerne med angivelse af behandlingspriser.

#### Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.  
Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

*Allopurinol (M04AA01)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

2.  
Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

*Febuxostat (M04AA03)*

ændrer gældende tilskudsstatus generelt klausuleret tilskud med klausulen:

*"Patienter med urinsyreigt, hvor behandling med allopurinol har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres"*

til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

*"Patienter med urinsyreigt, uden erkendt hjerte-karsygdom, hvor behandling med allopurinol i maksimalt tolerable dosis har vist sig utilstrækkelig"*.

3.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

*Probenecid (M04AB01)*

ændrer gældende tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til:

*"Patienter med urinsyreigt, hvor behandling med allopurinol, i maksimalt tolerable dosis, og evt. febuxostat har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres".*

4.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

*Lesinurad (M04AB05)*

ændrer gældende tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til:

*"I tillæg til eksisterende behandling hos patienter med urinsyreigt, som har utilstrækkelig effekt af maksimalt tolerable dosis af allopurinol eller febuxostat"*

5.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

*Colchicin (M04AC01)*

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

## Revurderingsforløb

Den 15. marts 2018 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside<sup>1</sup> om, at vi ville indlede revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af blandt andet urinsyreigt.

Lægemiddelstyrelsen orienterede ligeledes de relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, PLO, Apotekerforeningen og Sundhedsstyrelsen om denne revurdering af tilskudsstatus. Vi har modtaget ét indledende bidrag, som kan ses på vores hjemmeside.<sup>2</sup>

22. februar 2019 sendte vi vores forslag til indstilling i høring hos involverede parter og relevante interessenter med høringsfrist 15. maj 2019. Vi modtog 6 høringsvar, som kan ses på vores hjemmeside<sup>3</sup>. Bemærkningerne i høringssvarene håndteres gennem indstillingen, hvorfor vi ikke har udarbejdet et høringsnotat.

9. juli 2019 modtog Lægemiddelstyrelsen ansøgning om generelt tilskud til Colchicin "Tiofarma", som vi i vores indstilling af 22. februar 2019, anbefalede fortsat ikke skulle have generelt tilskud på grund af prisforskel sammenlignet med de øvrige lægemidler med indhold af colchicin. Af ansøgningen fremgik det, at behandlingsprisen for Colchicin "Tiofarma" nu var på niveau med de øvrige lægemidler med indhold af colchicin, hvorfor Lægemiddelstyrelsen den 12. juli 2019 tildelte generelt tilskud til Colchicin "Tiofarma" med virkning fra 29. juli 2019. På denne baggrund anbefaler vi nu, at alle lægemidler med indhold af colchicin har generelt tilskud.

Den 28. juni 2019 udsendte Lægemiddelstyrelsen en sikkerhedsmeddelelse vedr. febuxostat, der er omfattet af indstillingen. Af sikkerhedsmeddelelsen fremgår, at der ved behandling med febuxostat hos patienter med gigt og svær kardiovaskulær (CV) sygdom i anamnesen, er observeret en signifikant højere samlet dødelighed og CV-relateret død sammenlignet med patienter behandlet med allopurinol samt, at behandling med febuxostat hos patienter med eksisterende svær CV-sygdom (f.eks. myokardieinfarkt, apopleksi eller ustabil

<sup>1</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2018/medicintilskudsnaevnet-starter-revurdering-af-tilskudsstatus-for-resterende-undergrupper-i-atc-gruppe-m-/>

<sup>2</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/bidrag-til-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-mod-urinsyreigt/>

<sup>3</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/seks-hoeringssvar-om-tilskudsstatus-for-medicin-mod-urinsyreigt/>

angina) bør undgås, medmindre ingen andre behandlingsmuligheder er egnede. Sikkerhedsmeddelelsen betyder, at vi har lavet en tilføjelse til klausulordlyden for febuxostat (1).

Vi har drøftet tilskudsstatus for disse lægemidler på vores møde den 18. december 2018, 22. januar 2019, 28. maj 2019, 22. august 2019 og 25. februar 2020.

Vores drøftelser har taget udgangspunkt i de behandlingsanbefalinger, som kommer til udtryk i:

- Atritis Urica – Klinisk Retningslinje; Dansk Reumatologisk Selskab, 2015 (2).
- Behandling af artrit urica. Rationel Farmakoterapi 11/2018, Sundhedsstyrelsen (3).

Til grund for vores anbefalinger ligger også oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret (4) om forbruget af lægemidlerne i den primære sundhedssektor for årene 2017-2019.

## Generelt om urinsyreigt og farmakologisk behandling heraf

Urinsyreigt er en inflammatorisk ledlidelse og forekommer hos 2% af befolkningen, hyppigere hos mænd end kvinder. Sygdommen skyldes udfældninger af uratkrystaller i og omkring leddene, hvilket fremprovokerer en immunologisk reaktion. Efter længere tids sygdom kan udfældningerne danne karakteristiske subkutane knuder (tofi) i bindevævet. Årsagen til udfældningerne af uratkrystallerne er hyperurikæmi (2,3).

Urat udskilles renalt, og langt den hyppigste årsag til hyperurikæmi er derfor nedsat renal udskillelse af urat. Foruden nedsat nyrefunktion forekommer hyperurikæmi ofte samtidig med diabetes, overvægt, hypertension og iskæmisk hjertesygdom. Asymptomatisk hyperurikæmi kræver som udgangspunkt ikke behandling (2,3).

Urinsyreigt inddeles i tre faser, det første akutte anfald, der typisk rammer storetåen eller ankel/mellemfod, herefter en interkritisk fase med nye anfald, som med tiden bliver hyppigere, men mindre smertefulde, og til sidst en kronisk fase, hvor alle led i princippet kan rammes. Diagnosen af urinsyreigt stilles typisk ved første anfald, som viser sig akut med svære smerter, hævelse og rødme, som hyppigt er ledsaget af almen sygdomsfølelse. Anfaldet udvikler sig over 6-12 timer og varer i op til 6-8 dage, ledsaget af forhøjet plasmaurat-niveau. Behandlingen inddeles i anfaldsbehandling og forebyggende uratsænkende behandling og eventuelt anfaldsaccelerationsprofylakse (2).

### Anfaldsbehandling

Anfaldsbehandlingen er smertedæmpende og antiinflammatorisk, og der anvendes NSAID, colchicin og glukokortikoider (p.o. eller intraartikulært). Alle kan anvendes og kombineres efter behov. Dansk Reumatologisk Selskab (DRS) anfører, at valg af anfaldsmedicin i høj grad bør bero på en individuel vurdering af risikofaktorer og ved medinddragelse af patienten (2) og fremhæver ikke én behandling som værende førstevalg. Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) anbefaler NSAID som førstevalg til patienter med akutte anfald, trods relativ sparsom evidens for effekt. IRF fremhæver dog, at NSAID behandling giver øget risiko for gastrointestinale blødninger, nyrepåvirkning og myokardieinfarkt, hvorfor der skal udvises forsigtighed ved brug af NSAID til patienter med risiko for gastrointestinale blødninger, nyrepåvirkning og myokardieinfarkt (3). DRS anfører, at dokumentationen for anvendelse af NSAID er ret sparsom idet der kun findes et placebo-kontrolleret studie, der ikke viser sikker effekt. De fremhæver, dog ibuprofen og naproxen som værende de NSAID, der synes at have en mindre uhensigtsmæssig kardiovaskulær sikkerhedsprofil (2). NSAID er ikke omfattet af denne revurdering, da det anvendes til behandling af en lang række svage smertetilstande og tidligere er revurderet i 2015.

*Colchicin* hæmmer leukocytfunktionen og virker antiinflammatorisk. Colchicin bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion og er kontraindiceret ved svært nedsat nyre- eller leverfunktion, men er ikke forbundet med øget risiko for myokardieinfarkt, og IRF anbefaler brug af colchicin fremfor NSAID til patienter med hjertesygdom (3). DRS anfører, at et randomiseret kontrolleret studie, der undersøgte effekten af lavdosis regime mod højdosis-regime colchicin har vist god effekt af lavdosis-regimet (1,8 mg/døgn). Dette betyder, at DRS anbefaler colchicin i doser på 0,5 mg x 2-3 i forbindelse med akut AU. Colchicin er desuden fundet beskyttende mod nye kardiovaskulære events hos patienter med præeksisterende hjertekarsygdom (2).

Glukokortikoider kan anvendes både som systemiske behandlinger og som lokalinjektioner i de påvirkede led i forbindelse med anfald. Effekten af glukokortikoider er vurderet på niveau med NSAID, men er muligvis

forbundet med færre gastrointestinale bivirkninger. Glukokortikoider er ikke omfattet af denne revurdering, da det anvendes til en lang række af forskellige sygdomsområder, og ikke har primær anvendelse til anfald ved urinsyreigt (2,3).

## Uratsænkende behandling

Formålet med den uratsænkende behandling er at fjerne urataflejringerne i og omkring leddene. DRS anbefaler, at behandlingen indledes ved 2 eller flere urinsyreigt-anfald. Den uratsænkende behandling er principielt livslang, men justering kan være nødvendig ved fx vægttab eller livsstilsændringer. Behandlingsmålet er p-urat under 0,36 mmol/l ved ukompliceret urinsyreigt, og under 0,30 mmol/l ved tofæs<sup>1</sup> arthritis (2,3). Således bør behandlingen baseres på gentagne målinger af p-urat og justering af behandlingen, indtil behandlingsmålet er nået (3). Uratsænkende behandling kan bestå af xantinoxidasehæmmere (*allopurinol/febuxostat*) og/eller urikosuriske lægemidler (*probenecid/lesinurad*) (2,3).

*Allopurinol*, der er en xantinoxidasehæmmer, anbefales som førstevalg blandt de uratsænkende lægemidler. Allopurinol virker ved at hæmme omdannelsen af hypoxantin til urat og dermed reducere p-uratiniveauet. Allopurinol udskilles renalt, hvorfor dosisreduktion ved svær nyreinsufficiens kan være nødvendigt. Bivirkninger ved allopurinol inkluderer hududslæt, gastrointestinale gener samt øget risiko for urinsyreigt-anfald initialt, hvilket kan resultere i manglende compliance. Startdosis for allopurinol er 100 mg ved normal nyrefunktion, hvorefter der kan optitreres med 100 mg hver 2. – 4. uge til p-urat er faldet til det ønskede niveau eller til dosisafhængige bivirkninger opstår (2,3). IRF anbefaler, at en dosisøgning på 100 mg allopurinol i gennemsnit reducerer p-urat med 0,07 mmol/l, samt at mere end halvdelen af patienterne har behov for mere end 300 mg dagligt for at opnå ønsket resultat (3).

*Febuxostat* virker via samme mekanisme som allopurinol, men omdannes primært i leveren. Febuxostat anbefales af DRS som alternativ til anden uratsænkende behandling, som har vist sig ineffektiv eller intolereret (2), og af IRF til patienter, der ikke tåler allopurinol (3). Febuxostat omdannes via leveren, og det er derfor ikke nødvendigt med dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion, men anbefales ikke til patienter med en GFR <30 ml/min. Bivirkningerne forbundet med febuxostat er, i lighed med allopurinol, hududslæt, gastrointestinale gener samt øget risiko for urinsyreigt-anfald initialt. Dog har febuxostat en lavere hyppighed af kutane bivirkninger i forhold til allopurinol (2,3). IRF anbefaler, at febuxostat opstartes med 40 mg dagligt, som efter fire uger kan øges til 80 mg dagligt. 80 mg febuxostat giver et gennemsnitligt fald i p-urat på 0,27 mmol/l (3).

Den 28. juni 2019 udsendte Lægemiddelstyrelsen og indehaverne af markedsføringstilladelsen for produkter indeholdende febuxostat efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur EMA en direkte sikkerhedsmeddelelse vedrørende febuxostat. Af sikkerhedsmeddelelsen fremgår det, at der ved behandling med febuxostat hos patienter med gigt og svær kardiovaskulær sygdom i anamnesen, er observeret en signifikant højere samlet dødelighed og kardiovaskulær-relateret død sammenlignet med patienter behandlet med allopurinol. Behandling med febuxostat hos patienter med eksisterende svær kardiovaskulær-sygdom (fx myokardieinfarkt, apopleksi eller ustabil angina) bør undgås, medmindre ingen andre behandlingsmuligheder er egnede (1).

*Probenecid* er et urikosurisk lægemiddel, som virker ved at hæmme resorptionen af urat i tubuli og derved øge udskillelsen af urat i urinen. Dette stiller krav til en normal nyrefunktion, og probenecid er relativt ineffektiv ved en GFR under 60 ml/min. Probenecid er mindre effektivt end xantinoxidasehæmmerne. Det anbefales at indtage rigeligt væske under behandlingen for at reducere risikoen for nyresten, og DRS anbefaler alkalisering af urinen i forbindelse med opstart af behandlingen samt ved dosisøgning (2). Probenecid kan anvendes enten som monoterapi eller i kombination med allopurinol, og behandlingen anses som værende specialistbehandling (2,3). Probenecid som monoterapi i en dosis på 2 g dagligt, giver et fald i p-urat på ca. 0,25 mmol/l ved normal nyrefunktion. IRF skriver, at probenecid sjældent anvendes og da primært af reumatologer (3).

*Lesinurad* er, ligesom probenecid, et urikosurisk lægemiddel og er godkendt som tillægsbehandling til en xantinoxidasehæmmer, hos patienter, der ikke har opnået tilstrækkeligt fald i p-urat. Der er tale om et nyt lægemiddel på det danske marked (markedsført primo 2018) og lægemidlet er endnu ikke omfattet af behandlingsvejledningen fra DRS. IRF har vurderet lægemidlet og anfører at effekten af lesinurad er beskeden sammenlignet med probenecid samt at "Det er IRF's samlede vurdering, at *Zurampic®* kan anvendes til pa-

<sup>1</sup> Aflejringer af urat i led og væv. Kan ses som små hvidlige subkutane knuder.

*tienter, der ikke responderer tilstrækkeligt på allopurinol/Adenuric®, men man bør sikre sig at patienterne er titreret op til maksimal tolerable dosis af allopurinol, da mange vil kunne opnå en tilstrækkelig effekt alene med allopurinol i doser over 300 mg dagligt". De hyppigste bivirkninger er blandt andet hovedpine og gastro-intestinale gener, men IRF vurderer, at behandling med lesinurad kan varetages i almen praksis modsat probenecid. Behandling med lesinurad giver dog en øget risiko for påvirkning af nyrefunktionen, som derfor bør følges nøje (5).*

## Anfaldsaccelerationsprofylakse

Der ses ofte en øgning i anfaldsfrekvensen ved initiering eller ændring af den uratsænkende behandling som følge af destabilisering af urataflejringerne (3). DRS anbefaler opstart af anfaldsprofylaktisk behandling ved opstart eller ændring af uratsænkende behandling (2). IRF skriver, at akutte anfald ofte medfører problemer med compliance til den uratsænkende behandling og at anfaldsprofylakse og patientinformation derfor er essentielle faktorer sammen med målrettet uratsænkende behandling for at nå behandlingsmålet (3). IRF og DRS anfører at det mest veldokumenterede stof er colchicin (2,3). NSAID i kombination med en protonpump hæmmer eller peroral prednisolon kan også anvendes, om end DRS anfører, at den videnskabelige dokumentation er sparsom for begge behandlingsregimer. Behandlingsvarigheden afhænger af sværhedsgraden af sygdommen, men er ofte 6 måneder eller længere (2).

## **Overordnede synspunkter**

Urinsyregigt er en af de mest almindelige gigtsygdomme og behandles i høj grad i almen praksis. Ved behov for uratsænkende behandling er allopurinol et veletableret førstevalg. For at nå behandlingsmålet, er den gennemsnitlige nødvendige daglige dosis mellem 300 – 450 mg (3). Beregninger baseret på data fra Lægemiddelstatistikregistret indikerer, at knap halvdelen af personerne i behandling med allopurinol kun får en daglig dosis på 100 mg og 66 % får mindre end 300 mg. Tallene antyder, at mange patienter ikke optitreres tilstrækkeligt i dosis af allopurinol til behandlingsmålet er nået eller til forekomst af uacceptable bivirkninger. Vi ønsker at støtte op om en rationel behandling af personer med urinsyregigt og mener, at allopurinol bør optitreres til højest tolererede dosis, inden skift til eller tillæg af andet uratsænkende lægemiddel. Derfor anbefaler vi at foretage en mindre justering i ordlyden af tilskudsklausulen for febuxostat, samt at tilskuddet til probenecid og lesinurad klausuleres.

## **Begrundelser**

De behandlingspriser, der nævnes nedenfor, er de gennemsnitligt laveste behandlingspriser per dag jf. bilag B.

### Ad 1 og 2

#### *Lægemidler med indhold af allopurinol og febuxostat*

Allopurinol og febuxostat er uratsænkende lægemidler. Begge lægemidler er xantinoxidasehæmmere og virker ved at hæmme omdannelsen af hypoxantin til urat og dermed reducere p-uratniveaue. Allopurinol anbefales som førstevalg (2,3), og DRS angiver, at febuxostat er et alternativ til patienter, hvor anden uratsænkende behandling har vist sig ineffektiv eller ikke tolereres (2). Foruden at være godkendt til behandling af urinsyregigt, er febuxostat 120 mg også godkendt til forebyggelse og behandling af hyperurikæmi i forbindelse med kemoterapi for hæmatologiske maligniteter. Denne indikation er ikke omfattet af denne revurdering og vi har derfor kun vurderet tilskud for urinsyregigt indikationen. I dag har allopurinol generelt tilskud og febuxostat generelt klausuleret tilskud til patienter med urinsyregigt, hvor behandling med allopurinol har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

I 2019 indløste ca. 62.000 personer recept på allopurinol og knap 1.100 personer indløste recept på febuxostat. For allopurinol er behandlingsprisen per dag 0,31 kr. – 0,88 kr. og for febuxostat 1,36 kr. eller 5,82 kr. afhængig af styrke. Ca. 88% af forbruget er af 80 mg til 1,36 kr.

Med henvisning til behandlingsprisen samt til at allopurinol anbefales som førstevalg til patienter med urinsyregigt, anbefaler vi, at lægemidler med indhold af allopurinol bevarer gældende tilskudsstatus *generelt tilskud*.

For febuxostat lægger vi vægt på, at behandlingsprisen er højere end for allopurinol. Hertil kommer, at Lægemiddelstyrelsens i en sikkerhedsmeddelelse af 28. juni 2019 for febuxostat, har meddelt, at anvendelse af

febuxostat bør undgås til patienter med erkendt hjerte-kar-sygdom, med mindre ingen andre behandlingsmuligheder er egnede. Dette skyldes, at et fase IV klinisk forsøg (CARES-forsøget) (6) med patienter med gigt og svær kardiovaskulær (CV) sygdom i anamnesen, viste en signifikant højere samlet dødelighed og CV-relateret død hos patienter behandlet med febuxostat sammenlignet med patienter behandlet med allopurinol (1). På denne baggrund mener vi ikke, at den behandlingsmæssige værdi for febuxostat står i et rimeligt forhold til prisen for alle patienter.

Vi lægger videre vægt på, at febuxostat anbefales til patienter, hvor behandling med allopurinol har vist sig ineffektiv eller ikke tolereres, samt at IRF anfører, at febuxostat har færre kutane bivirkninger end allopurinol. Egne beregninger baseret på dataudtræk fra Lægemiddelstatistikregistret (7) viser, at 93 % af de personer, der i 2017 indløste recept på febuxostat, tidligere har indløst recept på allopurinol. Febuxostat har kun haft generelt klausuleret tilskud siden 23. april 2018 og vores tidligere erfaring fra behandling af ansøgninger om enkelttilskud er, at skift fra allopurinol til febuxostat typisk skyldes bivirkninger til allopurinol, der umuliggør yderligere optitrering af allopurinol til tilstrækkelig effekt opnås.

Vi anbefaler på baggrund af ovenstående, at lægemidler med indhold af febuxostat bevarer gældende tilskudsstatus *generelt klausuleret tilskud*. For at understrege vigtigheden af at optitrere allopurinol til maksimalt tolerable dosis inden skift til febuxostat samt for at understøtte, at febuxostat ikke anvendes til patienter med erkendt hjertesygdom anbefaler vi, at ordlyden i klausulen ændres til patienter med urinsyregigt, uden erkendt hjerte-kar-sygdom, hvor behandling med allopurinol i maksimalt tolerable dosis har vist sig utilstrækkelig.

#### Ad 3 og 4

##### *Lægemidler med indhold af probenecid og lesinurad*

Probenecid og lesinurad er urikosuriske lægemidler, som virker ved at hæmme resorptionen af urat i tubuli og derved øge udskillelsen af urat i urinen, hvilket stiller krav til en normal nyrefunktion. Probenecid er godkendt til behandling af urinsyregigt samt ved penicillinbehandling, hvor høje og langvarige plasmakoncentrationer ønskes, men anbefales ikke som førstevalg i monoterapi ved urinsyregigt. Lesinurad er godkendt som tillægsbehandling til en xantinoxidasehæmmer, der ikke har givet et tilstrækkeligt fald i p-urat. Begge lægemidler har i dag generelt tilskud.

I 2019 indløste 495 personer recept på probenecid, og behandlingsprisen per dag er 10,52 kr. Ingen personer indløste recept på lesinurad og behandlingsprisen per dag er 10,50 kr.

DRS anfører, at probenecid er mindre effektivt end xantinoxidasehæmmere, kan anvendes i kombination med allopurinol ved mangelfuld effekt og anbefaler, at behandling med probenecid varetages af speciallæger i reumatologi (2). IRF anfører i deres præparatanmeldelse af lesinurad, at lesinurad kan anvendes til patienter, der ikke responderer tilstrækkeligt på allopurinol/febuxostat, samt at effekten af lesinurad er beskeden sammenlignet med probenecid. IRF fremhæver vigtigheden af, at lægen sikrer sig, at allopurinol er titreret op i maksimalt tolerable dosis og anfører endvidere, at mange patienter vil opnå tilstrækkeligt fald i p-urat ved behandling med allopurinol alene i doser over 300 mg (3).

Vi lægger vægt på, at DRS anfører, at probenecid er mindre effektivt end xantinoxidasehæmmere og at IRF anfører, at effekten af lesinurad er beskeden sammenlignet med probenecid. Xantinoxidasehæmmeren allopurinol koster 0,31 kr. – 0,88 kr. og febuxostat (80 mg) koster 1,36 kr. som er den styrke, der primært anvendes. Med henvisning til udtalelserne fra DRS og IRF og til behandlingspriserne mener vi ikke, at prisen for probenecid og lesinurad står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for alle patienter.

Vi lægger endvidere vægt på, at DRS anfører, at probenecid kan anvendes i kombination med allopurinol ved mangelfuld effekt og IRF anfører at lesinurad kan anvendes til patienter, der ikke opnår tilstrækkelig effekt ved behandling med allopurinol/febuxostat. Det fremhæves af IRF, at allopurinol bør være optitreret til maksimalt tolerable dosis inden tillæg af lesinurad. Beregninger baseret på dataudtræk fra Lægemiddelstatistikregistret viser, at patienter i behandling med allopurinol har indløst recepter, der indikerer, at 66% får en gennemsnitlig daglig dosis på mindre end 300 mg og knap halvdelen får en daglig dosis på 100 mg allopurinol (7). I lighed med vores anbefalinger for febuxostat ønsker vi at understrege vigtigheden i, at allopurinol optitreres til maksimalt tolerable dosis inden skift til eller tillæg af anden uratsænkende behandling og på denne baggrund vurderer vi, at den behandlingsmæssige værdi for probenecid står i rimeligt forhold til prisen for patienter med urinsyregigt hvor behandling med allopurinol, i maksimalt tolerable dosis, eller eventuelt

febuxostat har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres. For lesinurad vurderer vi, at den behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen når det *ordineres* i tillæg til eksisterende behandling hos patienter med urinsyregigt med utilstrækkelig effekt af maksimalt tolerable dosis af allopurinol eller febuxostat.

## Ad 5

### *Lægemedler med indhold af colchicin*

Lægemedler med indhold af colchicin virker antiinflammatorisk og leukocythæmmende. Colchicin er godkendt til behandling af akutte gigtanfald ved urinsyregigt, samt profylaktisk mod gigtanfald under indledning af behandling med allopurinol eller urikosuriske lægemidler.

I 2019 indløste knap 10.000 personer recept på colchicin. Behandlingsprisen er 3,60 kr. til profylaktisk behandling og 3,60 – 5,40 kr. til anfaldsbehandling.

Til behandling af akutte urinsyregigtanfald kan anvendes NSAID, colchicin og glukokortikoider (p.o. eller intraartikulært). Alle kan anvendes og kombineres efter behov (2). IRF anbefaler NSAID som førstevalg til behandling af akutte anfald, trods relativ sparsom evidens for effekt og fremhæver colchicin til de patienter, hvor behandling med NSAID vurderes uhensigtsmæssigt, for eksempel til patienter med kardiovaskulær sygdom, dog under hensyntagen til patientens nyrefunktion (3). DRS angiver, at valget mellem NSAID, colchicin og glukokortikoider til behandling af akutte anfald i høj grad beror på en individuel vurdering af risikofaktorer og medinddragelse af patienten (2). Ved anfaldsaccelerationsprofylakse anbefales colchicin af både IRF og DRS under opstart eller ved ændring af uratsænkende behandling. Ifølge DRS er der bedst dokumentation for colchicin, men NSAID (naproxen) kan også anvendes i kombination med en protonpumpehæmmer (PPI) (2,3).

Behandlingsprisen for colchicin er højere end for ibuprofen til akut anfaldsbehandling og lavere end naproxen, til både akut og anfaldsaccelerationsforebyggende behandling. Med henvisning til anbefalingerne fra DRS og IRF samt behandlingspriserne, mener vi, at prisen står i et rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, når vi stiller behandlingsprisen overfor med andre lægemidler til akut anfaldsbehandling af urinsyregigt og som forebyggelse af akutte anfald under opstart af uratsænkende behandling. På denne baggrund anbefaler vi, at colchicin fortsat har generelt tilskud.

### **Afsluttende bemærkninger**

Med denne indstilling ønsker vi at understøtte en rationel behandling af urinsyregigt, herunder at patienterne optitreres til maksimalt tolerable dosis af allopurinol inden skift til eller tillæg af et andet lægemiddel.

Såfremt Lægemedelstyrelsen vælger at følge vores anbefalinger, opfordrer vi til, at ændringerne gennemføres på et hensigtsmæssigt tidspunkt, således at patienter og læger får god tid til at tage stilling til den fremtidige behandling, inden ændringerne træder i kraft. Information om ændringerne er vigtig. Vi anbefaler også, at Lægemedelstyrelsen følger forbruget og priserne på lægemidlerne.

På nævnets vegne



Palle Mark Christensen  
Formand

### **Bilag**

- A. Oversigt af 11. januar 2021 over lægemidler til behandling af urinsyregigt i ATC-gruppe M04 med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus samt årligt forbrug i årene 2017-2019.
- B. Prisoversigt af 11. januar 2021 for lægemidler til behandling af urinsyregigt i ATC-gruppe M04 m.fl.

## Referencer

- 
1. Direkte sikkerhedsmeddelelse (DHPC): Febuxostat af 28. juni 2019. Tilgængelig på: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/direkte-sikkerhedsmeddelelse-dhpc-febuxostat/>
  2. Larsen KS., Slot O., Skøt J. Atritis Urica – Klinisk Retningslinje; Dansk Reumatologisk Selskab, 2015. Tilgængelig på: <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/arthritis-urica/>
  3. Petersen TS., og Slot O. Behandling af arthritis urica. Rationel Farmakoterapi 11/2018, Sundhedsstyrelsen. Tilgængelig på: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/rationel-farmakoterapi-9-2018/behandling-af-arthritis-urica>
  4. Sundhedsdatastyrelsen. Lægemiddelstatistikregisteret. <http://www.medstat.dk>
  5. Præparatanmeldelse af Zurampic (lesinurad). Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen. 9. november 2018. Tilgængelig på: <https://www.sst.dk/da/viden/laegemidler/anbefalinger/anmeldelser-af-nye-laegemidler/praeparatanmeldelser/zurampic>
  - 6 White W.B., et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. The New England Journal of Medicine, 2018;378:1200-10.
  7. Dataudtræk er baseret på udtræk fra Sundhedsdatastyrelsens Lægemiddelstatistikregisteret (opdateret til og med juli 2019).



## Oversigt over lægemidler mod urinsyreigt i ATC-gruppe M04A

### Læsevejledning til skemaer nedenfor

*Lægemidler:* Det eller de lægemidler, med indhold af det pågældende indholdsstof, der er omfattet af denne revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod urinsyreigt.

Revurderingen omfatter alle styrker og pakningsstørrelser af det enkelte lægemiddel, som er eller har været markedsført per 11. januar 2021.

*Godkendt indikation:* Den eller de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, jf. de gældende produktresumeeer for de enkelte lægemidler<sup>1,2</sup>. Der kan være tale om en sammenskrivning.

*Udleveringsgruppe:* Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A", "B" etc. fremgår af § 64 i Bekendtgørelse nr. 854 om recepter og dosisdispensering af lægemidler m.v. af 19. august 2019<sup>3</sup>.

*Tilskudsstatus:* Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

*Forbrug:* Antallet af personer i behandling er fra lægemiddelstatistikregister, jf. [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk), og omfatter patienter i primærsektoren.

## M04, Midler mod urinsyreigt

### M04AA – Uratsyntesehæmmende midler

M04AA01	Allopurinol
Lægemidler	Allopurinol "Accord" tabletter Allopurinol "DAK", tabletter Allopurinol "Orion", tabletter Allopurinol "Sandoz", tabletter Allopurinol "Teva", tabletter
Godkendt indikation	Voksne: <ul style="list-style-type: none"><li>- Alle former for hyperuricæmi, som ikke kan kontrolleres ved hjælp af diæt, herunder sekundær hyperuricæmi af forskellig oprindelse og i kliniske komplikationer ved hyperuricæmitilstande, især manifest gigt, uratnefropati og ved opløsning og forebyggelse af urinsyresten.</li><li>- Behandling af recidiverende blandede calciumoxalatsten ved samtidig hyperuricæmi, hvor væske, diæt og lignende tiltag ikke har virket.</li></ul> Børn og unge: <ul style="list-style-type: none"><li>- Sekundær hyperuricæmi af forskellig oprindelse.</li><li>- Urinsyrenefropati under leukæmibehandling.</li><li>- Arvelige enzymmangler, Lesch-Nyhans syndrom (delvis eller total hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferase-mangel) eller adenine-phosphoribosyl-transferase-mangel.</li></ul>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 58.225 2018: 60.323 2019: 62.335

<sup>1</sup> <http://www.produktresume.dk>

<sup>2</sup> <https://www.ema.europa.eu/>

<sup>3</sup> <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=209954>

M04AA03	Febuxostat
Lægemidler	Adenuric, filmovertrukne tabletter Febuxostat "Accord", filmovertrukne tabletter Febuxostat "Krka", filmovertrukne tabletter Febuxostat "Medical Valley", filmovertrukne tabletter Febuxostat "Teva", filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	<u>80 mg og 120 mg:</u> Behandling af kronisk hyperurikæmi, hvor der allerede er urataflejringer (herunder en anamnese med eller tilstedeværelse af tophi og/eller arthritis urica).  <u>120 mg:</u> Indiceret til forebyggelse og behandling af hyperurikæmi hos voksne patienter i behandling med kemoterapi for hæmatologiske maligniteter med en middel til høj risiko for tumorlyse-syndrom.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 885 2018: 1.010 2019: 1.095

#### M04AB – Urikosuriske midler

M04AB01	Probenecid
Lægemidler	Probenecid "Medic", tabletter
Godkendt indikation	Arthritis urica. Penicillinbehandling, hvor høje og langvarige plasmakoncentrationer ønskes.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 550 2018: 525 2019: 495

M04AB05	Lesinurad
Lægemidler	Zurampic, filmovertrukne tabletter
Godkendt indikation	Zurampic er, i kombination med en xanthinoxidasehæmmer, indiceret hos voksne til tillægsbehandling af hyperurikæmi hos patienter med urinsyreigt (med eller uden tofi), som ikke har opnået det tilstræbte serumurinsyreniveau med en optimal dosis af en xanthinoxidasehæmmer alene.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: - 2018: 5 2019: -

#### M04AC – Midler uden virkning på urinsyre-metabolismen

M04AC01	Colchicin
Lægemidler	Colchicine "Tiofarma" tabletter Colchicin "Tiofarma", tabletter Colrefuz, tabletter
Godkendt indikation	Voksne <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandling af akut gigt.</li> <li>- Profylakse mod gigtanfald under indledning af behandling med allopurinol og urikosuriske lægemidler.</li> </ul>

	Colchicin "Tiofarma", tabletter:  Voksne og pædiatriske patienter - Colchicin er indiceret til familiær middelhavsfeber til profylakse af anfald og forebyggelse af amyloidose.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2017: 9.880 2018: 10.915 2019: 9.740

**Prisoversigt for lægemidler til behandling af urinsyreigt (ATC-gruppe M04, H02 og M01)**

Behandlingspriserne per døgn er baseret på de gennemsnitligt laveste enhedspriser (for tilskudsberettigede lægemidler: tilskudspriser) over 6 prisperioder og beregnet i overensstemmelse med Lægemiddelstyrelsens vejledning af 9. marts 2018 nr 9154 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

**Gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 2/11 2020 til 11/1 - 2021)**

1. ATC	2. Lægemiddelstof/ gruppe	3. Anvendt dosis (mg)	4. Lægemiddel- form	5. Styrke(r) (mg)	6. Gns. laveste enhedspris (kr.)	7. Gns. laveste behandlingspris per døgn (kr.)
<b>M04AA Midler, der hæmmer urinsyreproduktionen</b>						
M04AA01	Allopurinol	100 - 600 <sup>1,4</sup>	tabletter	100 / 300	0,31 / 0,44	0,31 - 0,88
M04AA03	Febuxostat	80 - 120 <sup>1,5</sup>	filmovertrukne tabl.	80 / 120	1,36 / 5,82	1,36 / 5,82
<b>M04AB Midler, der øger urinsyreudskillelsen</b>						
M04AB01	Probenecid	1000 <sup>3,4</sup>	tabletter	250	2,63	10,52
M04AB05	Lesinurad	200 <sup>1,4</sup>	filmovertrukne tabl.	200	10,50	10,50
<b>M04AC Midler uden virkning på urinsyremetabolismen</b>						
M04AC01	Colchicin	1 - 1,5 <sup>3,4</sup>	tabletter	0,5	1,80	3,60 - 5,40
<b>H02AB Glucocorticoider</b>						
H02AB04	Methylprednisolonacetat	Engangsdosis <sup>4</sup>	Injektionsv., susp.	40 mg/ml	46,04 per 2 ml	
H02AB06	Prednisolon	20 - 50 <sup>1,3</sup>	tabletter	5 / 25	0,61 / 3,91	2,44 - 7,82
		20 - 50 <sup>1,3</sup>	tabletter	5 / 25	0,93 / 2,97	3,72 - 5,94
<b>M01AE Propionsyrederivater</b>						
M01AE01	Ibuprofen	1200 - 1800 <sup>3,4</sup>	filmovertrukne tabl.	600	0,43	0,86 - 1,29
M01AE02	Naproxen	1000 <sup>2,5</sup>	tabletter	500	2,93	5,86
		1000 <sup>2,5</sup>	enterotabletter	500	3,30	6,60

**Noter/forklaringer:**

1	Doseres 1 gang dagligt
2	Fordelt på 2 doser
3	Fordelt på 2-3 doser
4	Doseringer fra Rationel Farmakoterapi, november 2018
5	Doseringer fra "Arthritis Urica - Klinisk Retningslinje"