

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2018103443 (LMST)
Sagsnr. 2018111212 (MTN)
Den 7. december 2018

Medicintilskudsnettets indstilling – Duzallo

Grünenthal Denmark ApS har den 23. oktober 2018 ansøgt om generelt tilskud, alternativt generelt klausuleret tilskud til patienter omfattet af den godkendte indikation (se nedenfor) til lægemidlet Duzallo.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 20. november 2018.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Duzallo

(tabletter med indhold af allopurinol+lesinurad i styrkerne 200+200 mg og 300+200 mg)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud i henhold til sundhedslovens § 144, stk. 1 og 2.

Den godkendte indikation er ifølge produktresumeeet: "*Duzallo er indiceret til behandling af hyperurikæmi hos voksne patienter med urinsyreigt, som ikke har opnået målniveauet for serumurinsyre med en optimal dosis af allopurinol alene*".

Duzallo er godkendt i styrkerne 200 mg allopurinol + 200 mg lesinurad samt 300 mg allopurinol + 200 mg lesinurad.

Det fremgår af produktresumeeet for Duzallo, at der skal foretages dosistitrering af allopurinol til en optimal dosis, inden patienten skifter til Duzallo samt at patienter, der er i behandling med allopurinol i højere doser end 300 mg kan skifte til Duzallo 200 mg/200 mg eller Duzallo 300 mg/200 mg og bør få komplementære doser af allopurinol for at dække den totale dosis af allopurinol, der blev taget, inden skift til Duzallo.

Der er i forbindelse med godkendelsen af lægemidlet Zurampic (lesinurad) udført sammenlignende studier af lesinurad+allopurinol over for allopurinol alene, som viser signifikant forskel i effekten af både lesinurad 200 mg+allopurinol og lesinurad 400 mg+allopurinol over for allopurinol alene på det primære effektmål, som var opnåelse af et serumurinsyreniveau på mindre end 0,36 mmol/L efter 6 måneder. Der blev ikke påvist signifikant forskel mellem lesinurad 200 mg+allopurinol, lesinurad 400 mg+allopurinol og allopurinol alene på de sekundære endepunkter, som var måling af behandlingskrævende arthritis urica-anfald samt andel af patienter, der oplevede total remission af et eller flere tofi efter 12 måneder. Der er ikke udført nye kliniske effektstudier i forbindelse med godkendelse af kombinationslægemidlet Duzallo.

Klinisk retningslinje for Arthritis Urica fra Dansk Reumatologisk Selskab (DRS)¹ anbefaler behandling med xanthinoxidasehæmmeren allopurinol som førstevalg ved behov for uratsænkende behandling. Febuxostat anbefales som alternativ ved intolerans eller manglende effekt af andre uratsænkende lægemidler. Det urisokuriske middel probenecid anbefales ikke som førstevalg, da det er mindre effektivt end en xanthinoxidasehæmmer og desuden kræver specialistmonitorering. Det anføres dog, at probenecid kan bruges i kom-

¹ Arthritis Urica – Klinisk retningslinje, Dansk Reumatologisk Selskab, revideret 2015

bination med allopurinol ved manglende effekt. Behandling med lesinurad omtales ikke i denne vejledning fra 2015.

Af månedsbladet Rationel Farmakoterapi fra IRF fra november 2018 "Behandling af arthritis urica"² fremgår det ligeledes, at behandling med allopurinol er førstevalg til langt de fleste patienter med behov for uratsænkende behandling. IRF skriver, at den gennemsnitlige nødvendige dosis for at nå behandlingsmålet p-urat under 0,36 mmol/l er 300-450 mg, at næsten halvdelen af patienterne har behov for mere end 300 mg dagligt samt at en dosisøgning på 100 mg giver et gennemsnitligt fald i p-urat på 0,07 mmol/l. Febuxostat kan anvendes til patienter, der ikke tåler allopurinol samt til patienter med GFR ned til 30 ml/min. Probenecid kan kombineres med allopurinol, 2 g daglig giver et fald i p-uratsniveauet på ca. 0,25 mmol/l, men lægemidlet anvendes i praksis sjældent. Behandling med lesinurad kan overvejes hos patienter, der ikke er kommet under målet for p-urat på 0,36 mmol/l trods maksimal tolerabel dosis af allopurinol/febuxostat. Effekten af lesinurad er beskeden sammenlignet med probenecid, i en dosis på 200 mg dagligt ses et gennemsnitligt fald i p-urat på 0,07 mmol/l.

Behandlingsprisen for Duzallo er høj sammenlignet med allopurinol og på niveau med prisen på allopurinol (2-300 mg) og lesinurad som separate lægemidler.

Dataudtræk fra Lægemiddelstatistikregistret³ viser, at patienter i behandling med allopurinol har indløst recepter, der indikerer, at 66% får en gennemsnitlig daglig dosis på mindre end 300 mg.

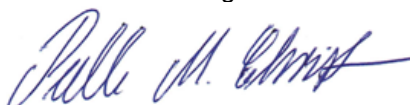
Vi begrundes vores indstilling i relation til *generelt og generelt klausuleret tilskud* med, at vi vurderer, at der er risiko for, at patienter med urinsyreigt vil blive sat i behandling med Duzallo, før patienterne er forsøgt optitreret til en optimal dosis af allopurinol, som er førstevalg som uratsænkende behandling af urinsyreigt ifølge den kliniske retningslinje fra DRS og IRF's månedsblad fra november 2018. I vores vurdering har vi lagt vægt på, at tal fra Lægemiddelstatistikregistret indikerer, at halvdelen af patienterne får en daglig dosis allopurinol på 100 mg. IRF skriver, at den gennemsnitlige nødvendige dosis for at nå behandlingsmålet p-urat under 0,36 mmol/l er 300-450 mg og at næsten halvdelen af patienterne har behov for mere end 300 mg dagligt. Tallene indikerer, at mange patienter med urinsyreigt i dag får for lav dosis af allopurinol.

Vi har også lagt vægt på, at et tillæg af lesinurad 200 mg eller en dosisøgning på 100 mg allopurinol begge giver et gennemsnitligt fald i p-urat på 0,07 mmol/l, og at behandlingsprisen for Duzallo er meget høj sammenlignet med allopurinol. Vi mener ikke, at det er rationelt, at patienterne behandles med Duzallo, før der er optitreret tilstrækkeligt med allopurinol, når en øgning af allopurinol dosis med 100 mg, som koster under 1 kr. per dag, har samme effekt på p-urat som tillæg af 200 mg lesinurad.

Vi vurderer derudover, at der er risiko for, at patienter som får en dosis af allopurinol på over 300 mg, inden skift til behandling med Duzallo, ikke vil få supplerende doser af allopurinol efter skift til Duzallo. Dette mener vi ikke er hensigtsmæssigt, da patienterne risikerer at blive underbehandlet med risiko for, at behandlingsmålet for p-urat på 0,36 mmol/l ikke nås.

Vi mener, at de risici, der nævnes ovenfor, også vil gøre sig gældende ved en klausulering af tilskuddet til den godkendte indikation og vi finder ikke, at det er muligt at identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke, Duzallo opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

² Rationel Farmakoterapi "Behandling af arthritis urica", november 2018, IRF, SST

³ Lægemiddelstatistikregisteret (opdateret til 30. september 2018), Sundhedsdatastyrelsen