



(20659) ZURAMPIC, Grünenthal Pharma AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2020

1 Zulassung Swissmedic

ZURAMPIC wurde von Swissmedic per 7. April 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zurampic ist in Kombination mit Allopurinol, zur Behandlung der Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit Gicht angezeigt, wenn die Serum-Harnsäure-Zielwerte mit Allopurinol allein nicht erreicht werden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Lesinurad (ZURAMPIC) und Probenecid (SANTURIL) fördern die Harnsäureausscheidung durch Hemmung der Rückresorption. Allopurinol (ZYLORIC) und Febuxostat (ADENURIC) hemmen die Xanthinoxidase und vermindern dadurch die Oxidation von Hypoxanthin in Xanthin und von Xanthin in Harnsäure. Durch diese Wirkung stehen mehr Hypoxanthin und Xanthin zur Wiederverwertung im Purin-Metabolismus zur Verfügung, was durch einen Feedback-Mechanismus die de novo-Synthese von Purin herabsetzt (zweifache Wirkung).

Bisher in dieser Indikation eingesetzte Arzneimitteltherapien in der Schweiz

In der 1. Linie wird Allopurinol eingesetzt. In der 2. Linie sind gemäss Leitlinien folgende Monotherapien und Kombinationstherapien als Therapiealternativen zu betrachten:

- ADENURIC (Febuxostat)
- SANTURIL (Probenecid)
- Allopurinol kombiniert mit SANTURIL (Probenecid)
- Allopurinol kombiniert mit ZURAMPIC (Lesinurad)

Studienlage

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von ZURAMPIC in Kombination mit Allopurinol wurde in 2 pivotalen Studien der Phase III (CLEAR 1 und CLEAR 2) untersucht, in denen gesamthaft 1213 Patienten mit Hyperurikämie und Gicht eingeschlossen wurden. Die Zulassungsbehörden (Swissmedic, FDA) haben für die Daten zur Sicherheit auch die CRYSTAL-Studie berücksichtigt, in der ZURAMPIC mit dem Xanthinoxidase-Hemmer Febuxostat kombiniert wurde (NCT01510769, extension NCT01808144). Im Vergleich zur Aufnahme von ZURAMPIC per 1. Dezember 2017 liegen keine neuen Daten zur Wirksamkeit vor.

Studie CLEAR 1 (NCT01510158) – Saag KG et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):203-212

Diese multizentrische, US-basierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III-Studie umfasste eine Screening Periode von ungefähr 28 Tagen und eine Behandlungszeit von 12 Monaten. Während der



Screening Periode wurde bei mehr als 80% der Patienten die erlaubte Gichtanfallsprophylaxe begonnen. Die Studie wurde mit 603 Patienten durchgeführt. Einschlusskriterien waren eine Behandlung mit einer stabilen Allopurinol-Dosis zwischen 300 und 800 mg pro Tag über mindestens 8 Wochen, ein Serumharnsäurespiegel von mindestens 6.5 mg/dl beim Screening, ein Serumharnsäurespiegel von mindestens 6.0 mg/dl etwa 7 Tage vor Tag 1 der Studienbehandlung und mindestens 2 Gichtanfälle in den vorangehenden 12 Monaten. Die Patienten wurden in drei Studienarme randomisiert, in denen sie zusätzlich zu Allopurinol entweder Placebo, 200 mg Lesinurad oder 400 mg Lesinurad erhielten. Die Gichtanfallsprophylaxe (Colchicin und/oder NSAR), mit der fast alle Patienten (>90%) behandelt wurden, wurde etwa 14 Tage vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation begonnen und 5 Monate nach Beginn der Studienbehandlung abgesetzt.

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil an Patienten definiert, der in Monat 6 einen Serum-Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl erreichte. Sekundäre Endpunkte waren die mittlere Gichtanfallsrate, die eine Behandlung erforderten, und der Anteil an Patienten, bei dem sich nach 12 Monaten mindestens 1 Tophus komplett aufgelöst hatte.

Studie CLEAR 2 (NCT01493531, 2011-2014) – Bardin T et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). Ann Rheum Dis. 2017 May;76(5):811-820.

Diese multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III-Studie umfasste eine Screening Periode von ungefähr 28 Tagen und eine Behandlungszeit von 12 Monaten. Die Studie wurde mit 610 Patienten durchgeführt. Einschlusskriterien waren eine Behandlung mit einer stabilen Allopurinol-Dosis zwischen 300 und 800 mg pro Tag als einzige harnsäuresenkende Therapie über mindestens 8 Wochen (oder zwischen 300 und 900 mg pro Tag je nach lokal zugelassener Höchstdosis), ein Serumharnsäurespiegel von mindestens 6.5 mg/dl beim Screening, ein Serumharnsäurespiegel von mindestens 6.0 mg/dl etwa 7 Tage vor Tag 1 der Studienbehandlung und mindestens 2 Gichtanfälle in den vorangehenden 12 Monaten. Die Patienten wurden in drei Studienarme randomisiert, in denen sie zusätzlich zu Allopurinol entweder Placebo, 200 mg Lesinurad oder 400 mg Lesinurad erhielten. Fast alle Patienten (>90%) hatten gleichzeitig eine Gichtanfallsprophylaxe (Colchicin und/oder NSAR) ab etwa 14 Tage vor und bis und mit 5 Monate nach Beginn der Studienbehandlung.

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Patienten definiert, der in Monat 6 einen Serum-Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl erreichte. Sekundäre Endpunkte waren die mittlere Gichtanfallsrate, die eine Behandlung erforderte, und der Anteil an Patienten, bei dem sich nach 12 Monaten mindestens 1 Tophus komplett aufgelöst hatte.

Die Ergebnisse aus den beiden Studien sind die folgenden:

In beiden Studien erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten in den Studienarmen „Lesinurad 200 mg + Allopurinol“ und „Lesinurad 400 mg + Allopurinol“ in Monat 6 einen Serum-Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dL im Vergleich zum Studienarm „Placebo + Allopurinol“.

Studie	Anteil an Patienten, die nach 6 Monaten den Serum-Harnsäure-Zielwert von < 6mg/dL erreichten (n/N[%])		
	Placebo + Allopurinol	Lesinurad 200 mg + Allopurinol	Lesinurad 400 mg + Allopurinol
CLEAR 1	56/201 (27.9 %)	109/201 (54.2 %) p<0.0001	119/201(59.2 %) p<0.0001
CLEAR 2	48/206 (23.3 %)	113/204 (55.4 %) p<0.0001	133/200 (66.5 %) p<0.0001

Die Gichtanfälle (gout flares) lagen in allen Studienarmen in derselben Grössenordnung und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Studie	Rate der Gichtanfälle, die behandelt werden mussten, im Zeitraum Monat 6 bis Monat 12		
	Placebo + Allopurinol	Lesinurad 200 mg + Allopurinol (ALLO)	Lesinurad 400 mg + Allopurinol (ALLO)
CLEAR 1	0.58 ± 0.10	0.57 ± 0.10 (p=0.98 vs Placebo + ALLO)	0.51 ± 0.09 (p=0.61 vs Placebo + ALLO)
CLEAR 2	0.83 ± 0.13	0.73 ± 0.12 (p=0.57 vs Placebo + ALLO)	0.77 ± 0.13 (p=0.75 vs Placebo + ALLO)

Bei denjenigen Patienten, die zu Beginn der Studie einen oder mehrere Tophi hatten, wurde untersucht, ob sich der Tophus oder die Tophi auflösten. In beiden Studien konnten zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Studie	Anteil an Patienten, bei dem sich nach 12 Monaten mindestens 1 Tophus komplett aufgelöst hatte (n/N[%])		
	Placebo + Allopurinol	Lesinurad 200 mg + Allopurinol	Lesinurad 400 mg + Allopurinol
CLEAR 1	5/17 (29.4 %)	0/18 (0 %) p=0.02 vs P + A	4/19 (21.1 %) p=0.60 vs P + A
CLEAR 2	11/33 (33.3 %)	11/35 (31.4 %) p>0.05 vs P + A	8/29 (27.6 %) p>0.05 vs P + A

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Häufigkeit der verschiedenen Kategorien von unerwünschten Wirkungen, die während der Behandlung auftraten, war in den Studien CLEAR 1 und CLEAR 2 wie folgt:

Kategorie der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)	ALLO + Placebo CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=206)	ALLO + Lesinurad 200 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=204)	ALLO + Lesinurad 400 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=200)
Alle UAW	138 (68.7 %) 146 (70.9 %)	147 (73.1 %) 152 (74.5 %)	156 (77.6 %) 161 (80.5 %)
UAW mit einem Toxizitätsgrad 3 oder 4 nach RCTC	12 (6.0 %) 23 (11.2 %)	22 (10.9 %) 19 (9.3 %)	29 (14.4 %) 27 (13.5 %)
UAW, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen	19 (9.5 %) 39 (18.9 %)	33 (16.4 %) 40 (19.6 %)	41 (20.4 %) 50 (25.0 %)
Schwere UAW	11 (5.5 %) 8 (3.9 %)	9 (4.5 %) 9 (4.4 %)	16 (8.0 %) 19 (9.5 %)
Todesfälle	0 0	1 (0.5 %) 0	0 2 (1.0 %)
UAW, die zum Absetzen der randomisierten Studienmedikation führten	8 (4.0 %) 11 (5.3 %)	16 (8.0 %) 7 (3.4 %)	14 (7.0 %) 19 (9.5 %)
UAW, die zum Studienabbruch führten	7 (3.5 %) 7 (3.4 %)	9 (4.5 %) 4 (2.0 %)	8 (4.0 %) 12 (6.0 %)
Renale UAW	3.5 % 4.9 %	4.0 % 5.9 %	10.0 % 15.0 %

RCTC=Rheumatology Common Toxicity Criteria

In der CLEAR 1-Studie waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die während der Studienbehandlung auftraten, Infektionen der oberen Atemwege, erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut, Sinusitis, erhöhtes Blutkreatinin und Kopfschmerzen. In der CLEAR 2-Studie waren es Infektionen der oberen Atemwege, Bluthochdruck, Arthralgie, erhöhtes Blutkreatinin und Durchfall. Als häufigste Grad 3 und 4 unerwünschte Wirkungen traten in der CLEAR 1-Studie Grippe und Herzinfarkt auf und in der CLEAR 2-Studie erhöhte Blutkreatininkinase und Herzinfarkt. Schwere unerwünschte Wirkungen waren in beiden Studien in der „Allopurinol + Lesinurad 400 mg“ Gruppe deutlich häufiger als in der „Allopurinol + Placebo“ und in der „Allopurinol + Lesinurad 200 mg“ Gruppe. Der Todesfall in der CLEAR 1-Studie ereignete sich in Folge eines Herzstillstandes. Grund für die beiden Todesfälle in der CLEAR 2-Studie waren ein Lungenödem und ein Magenkarzinom.

Art und Häufigkeit der häufigsten unerwünschten Wirkungen waren die Folgenden:

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (alle Grade)	ALLO + Placebo CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=206)	ALLO + Lesinurad 200 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=204)	ALLO + Lesinurad 400 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=200)
Infektionen der oberen Atemwege	5.5 % 10.2 %	10.9 % 6.9 %	9.0 % 15.0 %
Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut	2.5 % (CLEAR 1)	4.5 % (CLEAR 1)	8.0 % (CLEAR 1)
Sinusitis	2.0 % (CLEAR 1)	4.5 % (CLEAR 1)	6.0 % (CLEAR 1)
Erhöhtes Blutkreatinin	1.0 % 3.4 %	3.5 % 3.9 %	7.0 % 9.5 %
Kopfschmerzen	2.5 % (CLEAR 1)	3.5 % (CLEAR 1)	6.0 % (CLEAR 1)
Bluthochdruck	4.9 % (CLEAR 2)	8.3 % (CLEAR 2)	8.0 % (CLEAR 2)
Arthralgie	4.4 % (CLEAR 2)	11.8 % (CLEAR 2)	3.0 % (CLEAR 2)
Durchfall	3.4 % (CLEAR 2)	4.9 % (CLEAR 2)	7.0 % (CLEAR 2)

Die häufigsten Grad 3 und 4 unerwünschten Wirkungen	ALLO + Placebo CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=206)	ALLO + Lesinurad 200 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=204)	ALLO + Lesinurad 400 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=200)
Grippe	0 % (CLEAR 1)	1.5 % (CLEAR 1)	1.0 % (CLEAR 1)
Herzinfarkt	0 % (CLEAR 1) 0 % (CLEAR 2)	0.5 % (CLEAR 1) 0 % (CLEAR 2)	1.5 % (CLEAR 1) 1.5 % (CLEAR 2)
Erhöhte Blutkreatinkinase	1.5 % (CLEAR 2)	0.5 % (CLEAR 2)	1.5 % (CLEAR 2)

Die schweren und die renalen unerwünschten Wirkungen waren häufiger im Studienarm „Allopurinol + Lesinurad 400 mg“ als in den beiden anderen Studienarmen.

In der Fachinformation wird basierend auf den Ergebnissen aus den Studien CLEAR 1, CLEAR 2 und CRYSTAL auf die **renale und die kardiale Sicherheit** ausführlich eingegangen. Die Nierenfunktion sollte vor Therapiebeginn überprüft und im Therapieverlauf regelmässig kontrolliert werden. Eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion ist bei Patienten mit CrCL <60 ml/min empfohlen. Die EMA empfiehlt eine engmaschige Überwachung der Patienten, die im Verlauf der Therapie eine Serumkreatinin-erhöhung um das eineinhalbfache entwickeln. Grundsätzlich empfiehlt die EMA, die Nierenfunktion unter Lesinurad viermal pro Jahr zu überprüfen. Gemäss Fachinformation von Swissmedic sind die renalen Nebenwirkungen (Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion, Nephrolithiasis) der Grund, weshalb die empfohlene Maximaldosis von Lesinurad in Kombination mit Allopurinol 200 mg 1x täglich beträgt. Im EMA Public Assessment Report ist festgehalten, dass die Nierenfunktion (Creatinin-Clearance) mit der 200 mg Dosierung über eine Beobachtungszeit von 24 Monaten stabil blieb, während mit der 400 mg Dosierung eine kleine Abnahme verzeichnet wurde. In diesem Bericht ist zudem festgehalten, dass sich mit der 200 mg Dosierung 50% der Fälle mit erhöhten Serumkreatinin innerhalb von zwei Wochen normalisierten, meist sogar ohne Absetzen der Therapie. Mit der 400 mg Dosierung hingegen hatten sich etwa 60% der Fälle mit erhöhtem Serumkreatinin nach einem Monat noch nicht erholt. Bei den kardiovaskulären Ereignissen, die als schwer definiert wurden (kardiovaskuläre Todesfälle, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall), zeigten sich über alle drei Studien, in denen ZURAMPIC zusammen mit einem Xanthinoxidase-Hemmer verabreicht wurde, dosisabhängige Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (pro 100 Patientenjahre Exposition) betrug 3 (Inzidenz 0,71 mit 95% KI 0.23, 2.21) für Placebo, 4 (Inzidenz 0,96 mit 95% KI 0.36, 2.57) für Lesinurad 200 mg und 8 (Inzidenz 1,94 mit 95% KI 0.97, 3.87) für Lesinurad 400 mg. Die Inzidenzraten für Lesinurad 200 mg und 400 mg im Vergleich mit Placebo waren entsprechend 1.36 (95% KI 0.23, 9.25) und 2.71 (95% KI 0.66, 16.00).

Die in der **Fachinformation aufgeführten Vorsichtsmassnahmen** bezüglich renalen und kardialen Ereignissen sind seit der Zulassung unverändert:

„Renale Ereignisse

Die Behandlung mit Zurampic 200 mg in Kombination mit Allopurinol war mit einer erhöhten Inzidenz von Erhöhungen des Serumkreatinins assoziiert. Die Ursache dieser Erhöhungen war die vermehrte renale Harnsäure-Exkretion. Nach Beginn der Behandlung mit Zurampic können renale Nebenwirkungen auftreten (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Eine deutlich höhere Inzidenz von erhöhten Serumkreatininspiegeln und renalen Nebenwirkungen einschliesslich schwerwiegender unerwünschter Wirkungen wurde nach Gabe von 400 mg allein oder in Kombination mit Allopurinol beobachtet. Die höchste Inzidenz der unerwünschten Wirkungen wurde bei Zurampic als Monotherapie registriert, daher soll Zurampic nicht als Monotherapie angewendet werden. Die empfohlene maximale Dosis von Zurampic 200 mg soll nicht überschritten werden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Zurampic bei Patienten mit einer geschätzten CrCL (eCrCL) <45 ml/min vor; daher sollte Zurampic bei Patienten mit einer CrCL 30 - <45 ml/min mit grosser Vorsicht angewendet werden.

Die Nierenfunktion soll vor Beginn der Zurampic -Behandlung untersucht und danach in regelmässigen Abständen kontrolliert werden, unter Berücksichtigung der klinischen Veränderungen, wie renale Funktion bei Therapiebeginn, Wasserhaushalt, Begleiterkrankungen oder Begleitmedikation. Patienten mit einer Serumkreatinin-erhöhung auf mehr als das 1,5-fache vor Behandlungsbeginn sollen genau überwacht werden. Die Behandlung mit Zurampic soll unterbrochen werden, wenn das Serumkreatinin auf mehr als das Doppelte des vor Behandlungsbeginn gemessenen Werts ansteigt oder ein absoluter Serumkreatininwert über 4,0 mg/dL gemessen wird. Bei Patienten, die über Symptome berichten, die

auf eine akute Harnsäure-Nephropathie hindeuten (Flankenschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen), ist die Behandlung zu unterbrechen und unverzüglich das Serumkreatinin zu messen. Ohne eine andere Erklärung für die auffälligen Serumkreatinin Werte sollte die Behandlung mit Zurampic nicht wieder aufgenommen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

In klinischen Studien mit Zurampic wurden schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse (definiert als kardiovaskuläre Todesfälle, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nichttödlicher Schlaganfall) beobachtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Ein kausaler Zusammenhang mit Zurampic wurde nicht hergestellt.“

Medizinische Leitlinien

Gemäss der 2016 aktualisierten europäischen Leitlinie zum Management der Gicht (Richette P, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017;76:29–42) ist Allopurinol die Therapie 1. Linie für Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Leitlinie führt in ihrer Empfehlung Nummer 8 betreffend Serumharnsäure-senkenden Therapien aus, dass auf Febuxostat oder ein Urikosurikum gewechselt oder ein Urikosurikum zusätzlich zu Allopurinol verabreicht werden soll, falls die Serumharnsäurezielwerte mit einer geeigneten Dosis Allopurinol nicht erreicht werden.

Somit ergeben sich gemäss den Leitlinien folgende Therapiealternativen in der 2. Linie:

- ADENURIC (Febuxostat)
- SANTURIL (Probenecid)
- ZURAMPIC (Lesinurad)
- Allopurinol kombiniert mit SANTURIL (Probenecid)
- Allopurinol kombiniert mit ZURAMPIC (Lesinurad)

ZURAMPIC alleine stellt in der Schweiz keine Therapiealternative dar, da ZURAMPIC auf „in Kombination mit Allopurinol“ limitiert ist.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

ZURAMPIC wurde in den pivotalen Studien CLEAR1 und CLEAR2 in der 2. Linie zusätzlich zu Allopurinol eingesetzt. Die Therapiealternativen gemäss der EULAR-Leitlinie sind Febuxostat (ADENURIC), Probenecid (SANTURIL) oder Allopurinol kombiniert mit Probenecid. Eine Vergleichsstudie mit diesen Wirkstoffen respektive der Wirkstoffkombination liegt nicht vor. In den beiden CLEAR-Studien betrug der Anteil an Patienten, die mit ZURAMPIC nach 6 Monaten den Serum-Harnsäure-Zielwert von <6 mg/dL erreichten, rund 55%. Mit ADENURIC wurden in der Studie CONFIRMS Anteile von 45% (40°mg Febuxostat) und 67% (80 mg Febuxostat) erreicht. In zwei anderen Studien, in denen mit 80°mg Febuxostat täglich therapiert wurde, betrug die Anteile 72% und 74% (Fachinformation Swissmedic). Gemäss einem Cochrane Review aus dem Jahr 2014 gibt es für Probenecid (versus Benzbromaron) ähnliche Daten einzig aus einer Studie mit 35 Patienten im Probenecid-Studienarm, in der 57% der Patienten einen Serum-Harnsäure-Zielwert von <5 mg/dL erreichten.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Im Vergleich zur Aufnahme von ZURAMPIC per 1. Dezember 2017 liegen keine neuen Daten zur Wirksamkeit vor. So hat ZURAMPIC in den Studien CLEAR 1 und CLEAR 2 als Add-on-Therapie zu Allopurinol die Serumharnsäurewerte statistisch signifikant besser auf Zielwerte unter 6 mg/dl gesenkt als Allopurinol plus Placebo. Die Wirksamkeit bezüglich der Serumharnsäure-Senkung, anhand derer auch die bereits in der SL aufgeführten Urikosurika und Urikostatika beurteilt wurden, ist gezeigt. Wie bei diesen bereits in der SL aufgeführten Arzneimitteln wurde mit ZURAMPIC weder eine Wirksamkeit bezüglich der Reduktion von Gichtanfällen noch bezüglich der Auflösung von Tophi gezeigt.

In Bezug auf kardiale und renale unerwünschte Ereignisse bestehen Sicherheitsbedenken, auf die in der Fachinformation unter „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“ hingewiesen wird und die von Swissmedic im Rahmen von Auflagen verfolgt werden. So hat die Zulassungsinhaberin Swissmedic ein Bericht zu der von der EMA verlangten Sicherheitsstudie (PASS) zur Untersuchung des kardialen Risikos unter Behandlung mit Lesinurad bis am 31. Dezember 2024 und ein Bericht zu der von der FDA verlangten klinischen Langzeitstudie zur Evaluation der renalen und kardio-vaskulären Sicherheit unter Langzeitbehandlung mit Lesinurad bis am 31. Dezember 2025 vorzulegen.

Aus dem letzten Periodic Safety Update Report (PSUR) vom 18. Februar 2020, der den Zeitraum vom 22. Dezember 2018 bis zum 21. Dezember 2019 abdeckt, gehe hervor, dass sich aus den in diesem Berichtszeitraum überprüften Daten bezüglich der früheren Bewertung der Sicherheitsfragen für Lesinurad keine Änderung ergebe. Insgesamt sei die Frequenz der berichteten Fälle mit keinem Fall zum Risiko „Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)“ und mit 4 Fällen zu den renalen Risiken unter Berücksichtigung einer Exposition von 2847.6 Patientenjahren im Berichtsintervall sehr niedrig, ähnlich wie im vorangehenden Berichtszeitraum, in dem jeweils 5 Fälle für beide Risiken einer Exposition von 2795.4 Patientenjahren gegenüberstanden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen/

Die Dosisstärke von ZURAMPIC beträgt 200 mg Lesinurad. Die Dosierung gemäss Fachinformation bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sowie die tägliche Höchstdosis betragen 200 mg 1x täglich in Kombination mit Allopurinol. ZURAMPIC sollte morgens zu einer Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden und zwingend gleichzeitig mit Allopurinol. Die Packungsgrössen zu 30 und 100 Filmtabletten Lesinurad 200 mg decken somit einen Monatsbedarf respektive einen Dreimonatsbedarf ab.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

Keine neue Beurteilung seit Juli 2017.

FDA

Gemäss Informationen auf der FDA-Webseite ist ZURAMPIC in den USA nicht mehr im Handel.

Beurteilung ausländischer Institute

NICE

ZURAMPIC wird vom NICE aus folgenden Gründen nicht empfohlen:

„Drug treatments for gout include 2 xanthine oxidase inhibitors, allopurinol or, if that is not tolerated, febuxostat. Evidence from 2 randomised controlled trials shows that more people on lesinurad plus allopurinol reach a target serum uric acid level than people on allopurinol alone. This outcome is seen as clinically relevant when treating gout, but the number of flares and tophi healing are more important outcomes for patients. It is plausible that lowering serum uric acid levels reduces the number of flares and improves healing of tophi, but the clinical evidence does not show that lesinurad plus allopurinol improves these outcomes compared with allopurinol alone.“

NCPE

Das NCPE empfiehlt Lesinurad nicht zur Vergütung. Die Gründe liegen unter anderem darin, dass unter Lesinurad in Kombination mit einem Xanthinoxidase-Hemmer in Bezug auf die Lebensqualität kein Unterschied gezeigt werden konnte im Vergleich zu einer Therapie mit einem Xanthinoxidase-Hemmer alleine. Zudem ergab sich mit der Kombination von Lesinurad mit einem Xanthinoxidase-Hemmer auch kein Vorteil gegenüber Febuxostat-Monotherapie, der bestehenden Zweitlinientherapie. Bezüglich der Sicherheit kam das NCPE zum Schluss, dass vor allem ein Risiko bezüglich kardiovaskulären Ereignissen besteht.

HAS

„Service médical rendu: faible

- *En association à un IXO (allopurinol ou fébuxostat), il a démontré son efficacité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients atteignant le taux cible d'uricémie après 6 mois de traitement.*
- *Il n'a pas démontré son efficacité en termes de réduction des crises de goutte.“*

Von IQWiG, GB-A und dem SMC liegen keine Beurteilungen vor.

Medizinischer Bedarf

Zurzeit stehen für eine Serumharnsäure-senkende Therapie die Xanthinoxidase-Hemmer Allopurinol und Febuxostat sowie das Urikosurikum Probenecid zur Verfügung. Allopurinol ist die bestehende Standardtherapie in der 1. Linie. Allopurinol erfordert bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine Dosisreduktion und führt in sehr seltenen Fällen zu einem Hypersensitivitätssyndrom mit hoher Letalität.

Nicht immer werden mit Allopurinol die gesetzten Ziel-Serumharnsäurewerte erreicht. Gemäss den EULAR-Leitlinien wird in solchen Fällen auf einen anderen Xanthinoxidase-Hemmer (Febuxostat) oder auf ein Urikosurikum gewechselt oder es wird zusätzlich zu Allopurinol ein Urikosurikum verabreicht.

Mit ZURAMPIC steht für die Gabe eines Urikosurikums zusätzlich zu Allopurinol ein zweiter Wirkstoff neben Probenecid zur Verfügung. Für Probenecid ist eine Hemmung von verschiedenen Transportprozessen beschrieben (tubuläre Sekretion, Aufnahme in die Leberzelle und Austausch über die Blut-Hirn-Schranke und die Erythrozytenmembran), die zu Interaktionen mit einer Reihe von anderen Wirkstoffen führt. Gleichzeitig beschleunigt Probenecid die renale Ausscheidung von einigen Substanzen wie zum Beispiel von Insulin. In der Fachinformation von ZURAMPIC sind auch verschiedene klinisch relevante Interaktionen aufgeführt, die zum Teil noch nicht abschliessend untersucht sind. Die Angaben zu den Interaktionen in der Fachinformation von SANTURIL (Probenecid) und in der Fachinformation von ZURAMPIC deuten darauf hin, dass sich das Interaktionsprofil der beiden Urikosurika unterscheidet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung der Hyperurikämie in Kombination mit Allopurinol bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Gicht, wenn die Serum-Harnsäure-Zielwerte (<6 mg/dL) mit Allopurinol allein nicht erreicht werden. Eine symptomatische Gicht liegt vor, wenn ein oder mehrere Gichtanfälle stattgefunden haben und/oder wenn Gichtknoten (Tophi) vorliegen und/oder wenn eine Gichtarthritis diagnostiziert ist.“

- mit einer Auflage:
(20659) ZURAMPIC muss per 1. Juni 2020 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.
- aufgrund des therapeutischen Quervergleiches (TQV) mit (20531) ADENURIC auf der Grundlage der mittleren Tagestherapiekosten wie folgt:

TQV-Arzneimittel	Wirkstoff	Anzahl Filmtabletten pro Packung	mg / Filmtablett	FAP [Fr.]	Tagesdosis [mg]	TTK (FAP / Tagesdosis)
ADENURIC	Febuxostat	14	80	14.92	60	0.7993
Wirtschaftliches TQV-Niveau pro Tagesdosis						0.7993

Der wirtschaftliche TQV-Preis (FAP) der Packung (20659) ZURAMPIC zu 30 Tabletten beträgt somit Fr. 23.98.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 17. April 2020, mit Preisen aus 4 Referenzländern (AT, BE, DK, SE) und unter Berücksichtigung von folgenden Wechselkursen: Fr. 1.11/Euro; Fr. 0.149/DKK; Fr. 0.1051/SEK, woraus folgende durchschnittliche Preise resultieren:

	APV (FAP)
30 Filmtabletten, 200 mg	Fr. 28.63
100 Filmtabletten, 200 mg	Fr. 95.43

- APV und TQV der kleinsten Packung werden je hälftig gewichtet,
- mit einem unveränderten Preiseinschlag beim FAP der Packung zu 100 Filmtabletten von 5.278%, der dem Mittel der Preiseinschläge entspricht, die je die grösseren Packungen von (18342) SANTURIL und (20531) ADENURIC aufweisen,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
30 Filmtabletten, 200 mg	Fr. 26.31	Fr. 46.60
100 Filmtabletten, 200 mg	Fr. 83.07	Fr. 111.75