

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014138491

Datum 7 november 2014  
Betreft GVS rapport 14/24 febuxostat (Adenuric®)  
Uw kenmerk Farma-3180408

### Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

### Contactpersoon

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

### Onze referentie

2014138491

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 8 september 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel febuxostat (Adenuric®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

De fabrikant heeft op uw verzoek een dossier samengesteld voor de beoordeling van Adenuric® voor een deel van de geregistreerde indicatie. De reden daarvoor is dat de beroepsgroep heeft aangedrongen op een aanvraag voor opname in het GVS omdat zij een de medische noodzaak aanwezig acht om febuxostat toegankelijk te maken voor een kleine subgroep van patiënten met jicht, voor wie momenteel geen behandelopties beschikbaar zijn.

Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Febuxostat is een xanthine-oxidase remmer. Het is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten 80 mg en 120 mg. Het is geregistreerd voor de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting is opgetreden (incl. een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van jichtknobbels en/of jicht).

#### *Onderlinge vervangbaarheid*

Febuxostat is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Hiermee komt het in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

#### *Therapeutische waarde*

Bij de behandeling van chronische hyperurikemie heeft febuxostat een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van allopurinol bij behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie, uraatafzettingen en klachten van jicht. Bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet reageren op behandeling met allopurinol heeft febuxostat een therapeutische meerwaarde ten opzichte van benzbromaron.

..

### *Kostenconsequentieraming*

Indien de vergoeding van febuxostat wordt beperkt tot die groep patiënten waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld, namelijk de patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet reageren op behandeling met allopurinol, bedragen de meerkosten voor het farmaciebudget minimaal € 1 miljoen bij zeer beperkte inzet en ongeveer € 1,6 miljoen extra als febuxostat iets ruimer wordt ingezet. Samengenomen komt deze kostenconsequentieraming hiermee in 2017 uit op ongeveer € 2,6 miljoen meerkosten.

Als de inzet van febuxostat zich niet beperkt tot de voor vergoeding aangevraagde indicatie, maar de geregistreerde indicatie volgt kan de totale budgetimpact verder oplopen. Bij een marktpenetratie van de helft van de markt voor allopurinol, zouden de totale kosten kunnen oplopen tot € 25 miljoen.

### *Geen farmaco-economische analyse*

Hoewel de geschatte meerkosten, bij beperking van de inzet tot de groep waarvoor therapeutische meerwaarde is vastgesteld, uitkomen op een bedrag net boven de grens van een jaarlijkse omzet van € 2,5 miljoen, die het Zorginstituut hanteert als drempel bij de eis tot het indienen van een farmaco-economische analyse, acht het Zorginstituut een dergelijke analyse in dit geval niet aangewezen.

De redenen hiervoor zijn de volgende:

- De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie heeft zijn medewerking toegezegd voor een zorgvuldige inzet van het product.
- Omdat het verzoek tot beoordeling is uitgegaan van VWS, heeft de fabrikant zich beperkt tot het indienen van een farmacotherapeutisch dossier.

Wel verwacht het Zorginstituut dat een juiste inzet van het product beter is te waarborgen als verzekeraars zouden bepalen dat het eerste recept voor febuxostat door een specialist moet worden uitgeschreven.

### *Advies*

Op basis van bovenstaande overwegingen komt febuxostat in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Wij adviseren indien u overgaat tot plaatsing, aan de vergoeding de volgende voorwaarde te stellen: uitsluitend voor patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet reageren op behandeling met allopurinol, en waarbij tevens aantoonbaar sprake is van uraatafzettingen. De meerkosten voor het farmaciebudget bij opname van febuxostat onder de genoemde voorwaarde kunnen in 2017 oplopen van minimaal € 1 miljoen tot de meer realistische schatting van circa € 2,6 miljoen. Het Zorginstituut zal het gebruik van febuxostat monitoren.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
7 november 2014

**Onze referentie**  
2014138491

GVS-rapport 14/24  
febuxostat (Adenuric<sup>®</sup>)

Datum 27 oktober 2014  
Status Definitief



## Colofon

Volgnummer	2014085929
Zaaknummer	2014055498
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlage(n)	2
Auteurs	dr. M. van der Graaff



## Inhoud

### Colofon—1

1. Inleiding—5
  - 1.1. Febuxostat (Adenuric®)—5
  - 1.2. Voorstel fabrikant opname GVS—5
2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1. Beoordeling opname febuxostat (Adenuric®) in het GVS—7
  - 2.2. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
3. Therapeutische waarde bepaling—11
  - 3.1. Beoordeling therapeutische waarde—11
  - 3.1. Conclusie therapeutische waarde—12
4. Kostenconsequentieraming—13
  - 4.1. Beoordeling kostenconsequentieraming—13
  - 4.2. Conclusie kostenconsequentieraming—13
5. Conclusie plaats in het GVS—15
6. Literatuur—17





## 1. Inleiding

In de brief van 6 juni 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) het Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over febuxostat (Adenuric®). De fabrikant Menarini Farma heeft op verzoek van de beroepsgroep en het ministerie van VWS een dossier samengesteld voor de beoordeling van de therapeutische waarde van Adenuric® voor een deel van de geregistreerde indicatie. De reden dat de beroepsgroep heeft aangedrongen op een aanvraag voor opname in het GVS is de medische noodzaak om febuxostat toegankelijk te maken voor een kleine subgroep van patiënten met jicht, voor wie momenteel geen behandelopties beschikbaar zijn. Dit zijn patiënten die onvoldoende reageren op allopurinol, of niet (meer) behandeld kunnen worden met allopurinol vanwege contra-indicaties of onacceptabele bijwerkingen. Voor hen heeft febuxostat belangrijke voordelen ten opzichte van benzbromaron.

### 1.1. Febuxostat (Adenuric®)

#### *Samenstelling*

Filmomhulde tabletten in twee sterkten, met respectievelijk 80 mg en 120 mg febuxostat.<sup>1</sup>

#### *Geregistreerde indicatie*

Behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht).

#### *Dosering*

80 mg 1x/dag oraal, in te nemen met of zonder voedsel. Verhoging tot 120 mg 1x/dag is een optie indien de serumwaarde van urinezuur na 2 – 4 weken > 6 mg/dl (0,36 mmol/l) bedraagt.

### 1.2. Voorstel fabrikant opname GVS

Febuxostat is een niet-purine-selectieve remmer van xanthine-oxidase en behoort tot de groep verbindingen die de urinezuurproductie remmen, de uricostatica. In tegenstelling tot allopurinol, het enige andere in Nederland beschikbare urostaticum, wordt febuxostat niet via de nieren uitgescheiden. De metabolisatie van febuxostat vindt in de lever plaats met duale klaring. Er is daarom geen dosisaanpassing nodig van febuxostat voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. De fabrikant vraagt om opname van febuxostat in het GVS voor een subpopulatie van de geregistreerde indicatie: behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht) bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met allopurinol vanwege contra-indicaties, overgevoelighedsreacties of andere ernstige bijwerkingen, of bij wie er onvoldoende effect behaald wordt op verlaging van de urinezuurconcentratie met allopurinol. Febuxostat is niet onderling vervangbaar met allopurinol, noch met benzbromaron. Het voorstel luidt daarom om febuxostat te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster.



## 2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

### 2.1. Beoordeling opname febuxostat (Adenuric®) in het GVS

Febuxostat (Adenuric®) is een nieuw oraal geneesmiddel geïndiceerd voor behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht). Febuxostat heeft als ATC-code M04AA03 en behoort tot de groep verbindingen die de urinezuurproductie remmen, de uricostatica. Andere geneesmiddelen die zijn opgenomen in het GVS voor behandeling van jicht zijn allopurinol (Zyloric® en diverse generieke preparaten) in tabletten met 100, 200 en 300 mg (opgenomen op bijlage 1A in cluster 0M04AAAO V) en benzbromaron (Desuric®) in een tablet met 100 mg (opgenomen op bijlage 1B). Gezien het bovenstaande komen voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van febuxostat (Adenuric®) de volgende middelen in aanmerking, die beide zijn opgenomen in het GVS voor behandeling van jicht: benzbromaron en allopurinol.

### 2.2. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### *Gelijksoortig indicatiegebied*

Op basis van de registratie is febuxostat geïndiceerd voor de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen van jicht waarbij uraatafzetting al is opgetreden. Benzbromaron is bestemd voor de behandeling van jicht bij volwassen patiënten die allergisch zijn voor allopurinol of bij wie er een contra-indicatie is voor allopurinol, of bij wie allopurinol onvoldoende resultaat of onaanvaardbare bijwerkingen geeft.<sup>1,3</sup> Dit betekent dat het indicatiegebied van febuxostat en benzbromaron niet gelijksoortig is. Allopurinol is geïndiceerd voor alle vormen van hyperurikemie die niet met een dieet onder controle te brengen zijn en bij manifeste jicht, uraatnefropathie en voor het oplossen en de preventie van urinezuurkristallen.<sup>2</sup> Op grond van de geregistreerde indicatie hebben febuxostat en allopurinol een gelijksoortig indicatiegebied.

Conclusie: voor febuxostat en allopurinol is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied. Voor febuxostat en benzbromaron er is sprake van een niet-gelijksoortig indicatiegebied.

#### *Gelijke toedieningsweg*

Zowel febuxostat, allopurinol als benzbromaron worden oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

#### *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Febuxostat, allopurinol en benzbromaron zijn bestemd voor gebruik bij volwassenen.

Conclusie: er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.

*Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

Gunstige effecten: Voor veel patiënten vormt allopurinol een geschikte eerstelijnsbehandeling om de SU-concentratie voldoende te laten dalen, maar bij een deel van de patiënten kunnen de streefwaarden ondanks optimale titratie niet gehaald worden. Bij een ander deel van de patiënten treden overgevoeligheidsreacties op die zeer ernstig kunnen zijn. Bij de eerste verschijnselen van overgevoeligheid dient behandeling met allopurinol onmiddellijk gestaakt te worden. Herbehandeling is veelal niet meer mogelijk. In meer dan 90% van deze gevallen is een behandeling met febuxostat vervolgens wel mogelijk, omdat overgevoeligheidsreacties zich daarmee minder voordoen. Bij nierinsufficiëntie is met het gebruik van allopurinol het risico op ernstige overgevoeligheidsreacties groter vanwege accumulatie van het renaal geklaarde oxipurinol. Febuxostat wordt slechts ten dele renaal geklaard en bij lichte tot matige nierinsufficiëntie zijn dosisaanpassingen niet nodig. Voor patiënten die niet meer met allopurinol behandeld kunnen worden, is alleen benzbromaron beschikbaar. Benzbromaron is geregistreerd voor gebruik bij patiënten met een allergie of contra-indicatie voor allopurinol of bij wie allopurinol onvoldoende resultaat of onaanvaardbare bijwerkingen geeft.

Ongunstige effecten: Zowel bij febuxostat als bij allopurinol zijn asymptomatisch afwijkende leverbepalingen, gastro-intestinale klachten en huiduitslag de meest voorkomende bijwerkingen, maar een belangrijk verschil tussen allopurinol en febuxostat is dat bij allopurinol vaker overgevoeligheidsreacties optreden. Daarnaast is er bij behandeling met allopurinol een groter risico op het ontstaan van het 'Allopurinol Hypersensitivity Syndrome' (AHS) met een sterfterisico van 20-30%. Benzbromaron dient met voorzichtigheid gebruikt te worden vanwege de mogelijkheid van het optreden van zeer ernstige hepatotoxiciteit. Om die reden is in Nederland de geregistreerde indicatie ingeperkt. Febuxostat heeft een lagere frequentie van ernstige bijwerkingen dan allopurinol enerzijds en heeft een gunstiger veiligheidsprofiel dan benzbromaron anderzijds. Ook blijkt febuxostat meestal veilig toegepast te kunnen worden bij patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties met allopurinol ondervonden.

Concluderend kan worden gesteld dat de groep patiënten die niet uitkomt met allopurinol en daarmee is aangewezen op een alternatieve behandeling voldoende groot is om te spreken van een substantieel deel van de algehele populatie. De meerderheid zal kunnen uitkomen met allopurinol, echter bij een klinisch relevante groep zal een overstap naar een alternatief middel nodig zijn. In gevallen waar allopurinol niet (meer) kan worden toegepast vanwege onvoldoende effectiviteit, contra-indicaties, overgevoeligheidsreacties of andere ernstige bijwerkingen, is febuxostat een beter alternatief dan benzbromaron, vanwege een gunstiger bijwerkingen profiel.

Conclusie:

Er bestaat een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen febuxostat en allopurinol, maar ook tussen febuxostat en benzbromaron.

**2.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Febuxostat is niet onderling vervangbaar met allopurinol en benzbromaron vanwege een verschil in klinisch relevante eigenschappen. Daarom kan febuxostat

niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of febuxostat in  
aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.



### 3. Therapeutische waarde bepaling

#### 3.1. Beoordeling therapeutische waarde

Voor details wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport over febuxostat (Adenuric®) dat als bijlage is bijgevoegd.<sup>4</sup>

Gunstige effecten: Febuxostat heeft zowel met betrekking tot de primaire uitkomstmaat verlaging van de SU-concentratie < 0,36 mmol/l als met betrekking tot de reductie in de frequentie van jichtaanvallen, een vergelijkbaar effect als allopurinol (tot 300 mg) bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie en klachten van jicht. Deze resultaten werden ook gevonden in de subpopulaties van patiënten met nierfunctiestoornissen, terwijl bij deze patiënten allopurinol óf niet toepasbaar is of de dosis van allopurinol verlaagd moet worden, waardoor het gewenste behandel-effect met allopurinol niet haalbaar is. Een vergelijking tussen febuxostat en benzbromaron, een alternatief voor patiënten die gefaald hebben op allopurinol of hiermee niet behandeld kunnen worden, is moeilijk omdat slechts beperkt klinische studies beschikbaar zijn.

Ongunstige effecten: Zowel bij febuxostat als bij allopurinol zijn asymptomatisch afwijkende leverbepalingen, gastro-intestinale klachten en huiduitslag de meest voorkomende bijwerkingen. Soms komen cardiovasculaire gebeurtenissen voor. Een belangrijk verschil tussen allopurinol en febuxostat is dat bij allopurinol vaker overgevoeligheidsreacties optreden, zich veelal uitend in huiduitslag. Dit kan een voorbode zijn van zeer ernstige overgevoeligheidsreacties: het 'Allopurinol Hypersensitivity Syndrome' (AHS) met een sterfterisico van 20-30% en het Stevens-Johnson syndroom. Wanneer allopurinol vanwege overgevoeligheid niet meer kan worden toegepast komt benzbromaron, tot voor kort als enig ander beschikbaar geneesmiddel, in aanmerking. Benzbromaron dient met voorzichtigheid gebruikt te worden vanwege de mogelijkheid van het optreden van zeer ernstige hepatotoxiciteit. Om die reden is benzbromaron in veel landen in Europa en de VS van de markt gehaald en is in Nederland de geregistreerde indicatie beperkt tot uitsluitend patiënten met een overgevoeligheid of contra-indicaties voor allopurinol. Febuxostat heeft een lagere frequentie van ernstige bijwerkingen dan allopurinol enerzijds en heeft een gunstiger veiligheidsprofiel dan benzbromaron anderzijds. Weliswaar blijkt uit PMS-gegevens dat ook bij febuxostat ernstige huidreacties op kunnen treden, maar in lagere incidentie en niet levensbedreigend of fataal zoals bij allopurinol. Ook blijkt febuxostat meestal veilig toegepast te kunnen worden bij patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties met allopurinol ondervonden.

Ervaring: De ervaring met febuxostat is voldoende (sinds 2008 op de markt). De ervaring met allopurinol en benzbromaron is ruim omdat deze middelen langer dan 10 jaar op de markt zijn.

Toepasbaarheid: Een belangrijk verschil in toepasbaarheid van de geneesmiddelen is het feit dat allopurinol bij nierinsufficiëntie zeer voorzichtig dient te worden toegepast. In tegenstelling tot allopurinol is bij lichte tot matige nierinsufficiëntie voor febuxostat geen dosisaanpassing nodig. Bij leverfunctiestoornissen, leverziekten en urolithiasis kan benzbromaron niet toegepast worden. Over het algemeen is de toepasbaarheid van febuxostat groter dan die van allopurinol en benzbromaron.

Gebruiksgemak: Er is geen klinisch relevant verschil in gebruiksgemak tussen febuxostat, allopurinol en benzbromaron. De toediening van alle middelen is eenmaal daags oraal. Bij hoge doseringen van allopurinol is de toediening tweemaal daags.

### **3.1. Conclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting is opgetreden (inclusief ziektegeschiedenis met jicht) heeft febuxostat een gelijke therapeutische waarde als allopurinol en een therapeutische meerwaarde ten opzichte van benzbromaron bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet reageren op behandeling met allopurinol.



## **4. Kostenconsequentieraming**

### **4.1. Beoordeling kostenconsequentieraming**

Voor details wordt verwezen naar de Kostenconsequentieraming van opname van febuxostat (Adenuric®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem die als bijlage is toegevoegd.<sup>5</sup>

### **4.2. Conclusie kostenconsequentieraming**

Rekening houdend met de therapeutische meerwaarde voor patiënten die niet uitkomen met de toepassing van allopurinol en een marktpenetratie van 80% zal opname op lijst 1B van het GVS van febuxostat (Adenuric®) voor chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet meer reageren op behandeling met allopurinol gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De meerkosten zijn minimaal € 1 miljoen bij zeer beperkte inzet en ongeveer € 1,6 miljoen extra als febuxostat iets ruimer wordt ingezet. Samengenomen komt deze kostenconsequentieraming hiermee in 2017 uit op ongeveer € 2,6 miljoen meerkosten.

Als de inzet van febuxostat zich niet beperkt tot de voor vergoeding aangevraagde indicatie, maar de geregistreerde indicatie volgt kan de totale budgetimpact verder oplopen. Bij een marktpenetratie van de helft van de markt voor allopurinol, zouden de totale kosten kunnen oplopen tot € 25 miljoen.



## 5. Conclusie plaats in het GVS

Het geneesmiddel febuxostat (Adenuric®) is voor de beoordeelde subindicatie niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en kan dus niet worden opgenomen op bijlage 1A. Hiermee komt het in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met allopurinol en met benzbromaron.

Bij de behandeling van chronische hyperurikemie, met uraatafzetting en klachten van jicht, heeft febuxostat een therapeutisch gelijke waarde aan allopurinol. Bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet reageren op behandeling met allopurinol, heeft febuxostat een therapeutische meerwaarde ten opzichte van benzbromaron.

De verwachte totale meerkosten voor febuxostat, indien de vergoeding wordt beperkt tot patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet reageren op behandeling met allopurinol, zullen hiermee in 2017 ongeveer uitkomen op € 2,6 miljoen.



## 6. Literatuur

1. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) febuxostat (Adenuric®). European Medicines Agency.
2. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) allopurinol (o.a. Zyloric®) European Medicines Agency.
3. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) benzbromaron (Desuric®). European Medicines Agency.
4. Farmacotherapeutisch rapport febuxostat (Adenuric®). Zorginstituut Nederland, 2014
5. Kostenconsequentieraming febuxostat (Adenuric®). Zorginstituut Nederland. 2014.

## **Farmacotherapeutisch rapport febuxostat (Adenuric®) voor behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting is opgetreden (inclusief ziektegeschiedenis met jicht)**

De inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van het geneesmiddel febuxostat (Adenuric®) in filmomhulde tabletten met 80 of 120 mg werkzame stof is door Zorginstituut Nederland in dit farmacotherapeutisch rapport beschreven. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met allopurinol en met benzbromaron.

Hierbij is Zorginstituut Nederland tot onderstaande eindconclusie gekomen.

Bij de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting is opgetreden (inclusief ziektegeschiedenis met jicht) heeft febuxostat een gelijke therapeutische waarde als allopurinol, en een therapeutische meerwaarde ten opzichte van benzbromaron bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet reageren op behandeling met allopurinol.

### **Febuxostat (Adenuric®), filmomhulde tabletten 80 en 120 mg voor oraal gebruik**

**Geregistreerde indicatie.** 'Behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht).'

**Dosering.** 80 mg 1x/dag oraal, in te nemen met of zonder voedsel. Verhoging tot 120 mg 1x/dag is een optie indien de serumwaarde van urinezuur na 2 – 4 weken > 6 mg/dl (0,36 mmol/l) bedraagt.

**Werkingsmechanisme.** Febuxostat behoort tot de groep verbindingen die de urinezuurproductie remmen, de uricostatica. Urinezuur is een afbraakproduct van de DNA-bestanddelen adenine en guanine en het eindproduct van het purinemetabolisme bij de mens. Het wordt gegenereerd volgens de cascade hypoxanthine → xanthine → urinezuur. Beide stappen van deze cascade worden gekatalyseerd door xanthineoxidase. Febuxostat is een niet-purine selectieve remmer van xanthine-oxidase. Hierdoor wordt de afbraak van hypoxanthine en xanthine tot urinezuur geremd en daalt de urinezuurconcentratie van het bloed geleidelijk, worden tophi kleiner en wordt vorming van uraatstenen voorkomen. De urinezuurconcentratie is na 2–4 weken verlaagd tot een normale waarde. Het kan maanden duren tot de frequentie van acute aanvallen afneemt. Bij therapeutische concentraties remt febuxostat geen andere enzymen die betrokken zijn in het purine- of 8-pyrimidinemetabolisme.

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** Febuxostat heeft zowel met betrekking tot de primaire uitkomstmaat verlaging van de SU-concentratie < 0,36 mmol/l als met betrekking tot de reductie in de frequentie van jichtaanvallen, een vergelijkbaar effect als allopurinol (tot 300 mg) bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie, gepaard met uraatafzettingen en klachten van jicht. Deze resultaten werden ook gevonden in de subpopulaties van patiënten met nierfunctiestoornissen, terwijl bij deze patiënten allopurinol óf niet toepasbaar is of de dosis van allopurinol verlaagd moet worden, waardoor het gewenste behandelingseffect met allopurinol niet haalbaar is. Een vergelijking tussen febuxostat en benzbromaron, een alternatief voor patiënten die gefaald hebben op allopurinol of hiermee niet behandeld kunnen worden, is moeilijk omdat slechts beperkt klinische studies beschikbaar zijn.

**Ongunstige effecten.** Zowel bij febuxostat als bij allopurinol zijn asymptomatisch afwijkende leverbepalingen, gastro-intestinale klachten en huiduitslag de meest voorkomende bijwerkingen. Soms komen cardiovasculaire gebeurtenissen voor. Een belangrijk verschil tussen allopurinol en febuxostat is dat bij allopurinol vaker overgevoeligheidsreacties optreden, zich veelal uitend in huiduitslag. Dit kan een voorbode zijn van zeer ernstige overgevoeligheidsreacties: het 'Allopurinol Hypersensitivity Syndrome'

(AHS) met een sterfterisico van 20-30% en het Stevens-Johnson syndroom. Wanneer allopurinol niet meer kan worden toegepast komt benzbromaron, tot voor kort als enig ander beschikbaar geneesmiddel, in aanmerking. Benzbromaron dient met voorzichtigheid gebruikt te worden vanwege de mogelijkheid van het optreden van zeer ernstige hepatotoxiciteit. Om die reden is benzbromaron in veel landen in Europa en de VS van de markt gehaald en is in Nederland de geregistreerde indicatie beperkt tot patiënten bij wie allopurinol onvoldoende resultaat of onaanvaardbare bijwerkingen geeft. Febuxostat heeft een lagere frequentie van ernstige bijwerkingen dan allopurinol enerzijds en heeft een gunstiger veiligheidsprofiel dan benzbromaron anderzijds. Weliswaar blijkt uit PMS-gegevens dat ook bij febuxostat ernstige huidreacties op kunnen treden, maar in lagere incidentie en niet levensbedreigend of fataal zoals bij allopurinol. Ook blijkt febuxostat veilig toegepast te kunnen worden bij patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties met allopurinol ondervonden.

**Ervaring.** De ervaring met febuxostat is voldoende (sinds 2008 op de markt). De ervaring met allopurinol en benzbromaron is ruim omdat deze middelen langer dan 10 jaar op de markt zijn.

**Toepasbaarheid.** Een belangrijk verschil in toepasbaarheid van de geneesmiddelen is het feit dat allopurinol bij nierinsufficiëntie zeer voorzichtig dient te worden toegepast. In tegenstelling tot allopurinol is voor febuxostat bij lichte tot matige nierinsufficiëntie geen dosisaanpassing nodig. Bij leverfunctiestoornissen, leverziekten en urolithiasis kan benzbromaron niet toegepast worden. Over het algemeen is de toepasbaarheid van febuxostat groter dan die van allopurinol en benzbromaron.

**Gebruiksgemak.** Er is weinig verschil in gebruiksgemak tussen febuxostat, allopurinol en benzbromaron. De toediening van alle middelen is eenmaal daags oraal. Bij hoge doseringen van allopurinol is de toediening tweemaal daags.

**Eindconclusie therapeutische waarde.** Bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie, uraatafzettingen en klachten van jicht heeft febuxostat in lange termijn studies een vergelijkbaar effect als allopurinol (tot 300 mg) op de verlaging van de serumurinezuur (SU)-concentratie als op de reductie van jichtaanvallen. In tegenstelling tot allopurinol is febuxostat ook toepasbaar bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Een vergelijking tussen febuxostat en benzbromaron, een alternatief voor patiënten die gefaald hebben op allopurinol of hiermee niet behandeld kunnen worden, is moeilijk omdat hiervoor slechts beperkt klinische studies beschikbaar zijn. Febuxostat wordt goed verdragen en er treden slechts zelden ernstige bijwerkingen op. Benzbromaron kent het risico van ernstige hepatotoxiciteit, urinewegstenen en nierkolieken en is uitsluitend geïndiceerd voor toepassing bij patiënten met een overgevoeligheid of contra-indicatie voor allopurinol of bij wie allopurinol onvoldoende resultaat of onaanvaardbare bijwerkingen geeft.

Concluderend kan worden gesteld dat febuxostat een gelijke waarde heeft ten opzichte van allopurinol bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie, uraatafzettingen en klachten van jicht. Bij de behandeling van chronische hyperurikemie bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet reageren op behandeling met allopurinol, heeft febuxostat een therapeutische meerwaarde ten opzichte van benzbromaron.

# 1. Aandoening

**Ontstaanswijze.**<sup>1,2,3</sup> Jicht is een verzamelnaam voor aandoeningen die worden gekenmerkt door intra-articulaire vorming en neerslag van natriumuraatkristallen. De ziekte is het gevolg van afwijkingen in de purine- en urinezuurstofwisseling en gaat bijna altijd samen met te hoge urinezuurspiegels in het bloed (hyperurikemie). Andersom geldt echter dat slechts 10% van de mensen met hyperurikemie ooit jicht krijgt. Er bestaan twee vormen van hyperurikemie. Bij primaire (idiopathische) jicht leidt een aangeboren enzymtekort tot de opstapeling van uraat. Deze vorm komt slechts zeer zelden voor. Bij secundaire jicht is de aandoening het gevolg van verschillende mogelijke factoren, ofwel leidend tot een verhoogde productie van urinezuur ofwel tot verminderde uitscheiding van urinezuur door de nieren. Een combinatie van beiden is ook mogelijk. Naast hyperurikemie kunnen de volgende factoren meespelen: familiale predispositie, geslacht, voeding- en drinkgewoonten (alcohol), overgewicht, diureticagebruik, verminderde nierfunctie, trauma en stress.

**Symptomen.**<sup>1</sup> De neerslag van de natriumuraatkristallen in gewrichten leidt tot een inflammatoire, steriele gewrichtsaandoening. Bij meer dan 90% van de patiënten manifesteert jichtartritis zich als een heftige monoartritis met klassieke ontstekings symptomen (jichtaanval/ stekende pijn in de gewrichten), die zich binnen enkele uren ontwikkelt. Bij 50-70% van deze patiënten is het basisgewricht van de grote teen (podagra) aangedaan. Minder frequent (5-10%) uit de ziekte zich door de vorming van extra-of periarticulaire kristaldepots van uraten, meestal in het onderhuids bindweefsel (tophi). Bij jicht onderscheidt men acute jichtaanvallen met plotseling optredende hevige pijn in de gewrichten, en chronische hyperurikemie waarbij door een verhoogde urinezuurconcentratie > 3 aanvallen per jaar optreden of tophi aanwezig zijn.

**Prevalentie/incidentie.**<sup>1,2</sup> De prevalentie van jichtartritis is circa 17 per 1.000 (mannen ongeveer 25 per 1.000, vrouwen ongeveer 10 per 1.000). Jicht komt voornamelijk voor bij mannen van 40-60 jaar. Bij mannen onder de 30 en bij vrouwen vóór de menopauze komt de aandoening nauwelijks voor. Het voorkomen van jichtartritis neemt toe met de leeftijd. Familiaire factoren spelen vooral bij jongere patiënten een rol. De prevalentie van jicht neemt toe in Europa, vooral in de UK en Duitsland. Beschikbare Europese cijfers wijzen op een prevalentie van 3,9% onder volwassenen (5,9% bij mannen en 2% bij vrouwen), stijgend tot 9%-12,6% bij patiënten boven 70 jaar.<sup>4</sup>

In huisartsgeneeskundige registraties wordt jichtartritis niet als een chronische aandoening geregistreerd. Daarom is alleen een incidentie te bepalen van het aantal keren dat een huisarts geconsulteerd wordt voor een jichtaanval, waarbij één patiënt dus met meerdere aanvallen kan bijdragen aan de incidentie. De consultatie-frequentie is 2,5 keer per 1.000 per jaar.

**Ernst.**<sup>5,6,7</sup> Jicht (Engels: 'gout') is een progressieve aandoening. Wanneer de onderliggende oorzaak, de hyperurikemie, niet of niet afdoende wordt behandeld, neemt de frequentie van de jichtaanvallen toe. Er ontstaan gewrichtsschade en tophi (neergeslagen kristallen urinezuur), die geassocieerd zijn met chronische en misvormende artritis (jichtartritis). Naar schatting 20% van de patiënten met jicht heeft uraatnierenstenen en kan een interstitiële uraatnefropathie ontwikkelen. Ongecontroleerde ernstige jicht kan leiden tot ernstige beschadiging van de gewrichten.<sup>8</sup> Bij patiënten met jicht is een prevalentie van ernstige comorbiditeiten zoals het metabool syndroom (overgewicht, hyperlipidemie en pre-diabetes), hypertensie, cardiovasculaire ziekte en/of chronische nierziekte hoger dan gemiddeld. Zowel hyperurikemie als jicht vormen een onafhankelijke risicofactor voor het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen.<sup>9</sup> Gecomplieerde jicht gaat gepaard met een afname van de kwaliteit van leven.<sup>10</sup>

**Behandeling.** Het doel van een behandeling is verlaging van de concentratie van serumurinezuur (SU), om jichtaanvallen en tophi te kunnen voorkomen. Het eerstekeus middel hierbij is allopurinol, waarmee in de meeste gevallen een bevredigende daling bereikt kan worden. Op lange termijn voorkomt behandeling van de verhoogde urinezuurconcentratie tevens gewrichtsschade en nierproblemen. De NHG standaard Artritis uit 2009<sup>1</sup> adviseert bij meer dan 3 aanvallen van jicht per jaar of bij aanwezigheid van jichttophi de volgende stappen in urinezuurverlagende therapie:

- Start met allopurinol 1 dd 100 mg, verhoog de dosis met 100 mg tot een aanvaardbare aanvalsfrequentie bereikt is;
- Verhoog bij tophi de dosis tot 300 mg in stappen van 100 mg per 4 weken, tophi verdwijnen pas na 6-12 maanden. Meestal is een dosis van 300 mg/dag voldoende. Als het behandelings effect uitblijft kan de dosis desgewenst verder opgevoerd worden naar 2 dd 300 mg;
- Bepaal de creatinineklaring voor aanvang van en jaarlijks tijdens de behandeling en pas de dosering aan; maximaal 300 mg per dag bij klaring 50-80 ml/min, 200 mg bij klaring 30-50 ml/min en 100 mg bij klaring 10-30 ml/min;
- Bij onvoldoende resultaat of onaanvaardbare bijwerkingen: start benzbromaron 1 dd 50-100 mg, maximaal 1 dd 200 mg.



Volgens de Richtlijn Jicht (2013) van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) vormt de serum urinezuurconcentratie (SU) het belangrijkste intermediaire behandeldoel bij de behandeling van chronische jicht.<sup>11</sup> De richtlijn adviseert om het SU te verlagen tot beneden de streefwaarden 0,30 - 0,36 mmol/l, afhankelijk van de ernst van de ziekte. Er dient rekening mee gehouden te worden dat bij de start van de therapie juist een toename kan optreden in de frequentie van jichtaanvallen. De behandeling met een urinezuurverlagend middel dient niet gestart te worden tijdens een jichtaanval en gedurende de eerste zes maanden dient preventief een geschikt anti-inflammatoir middel of colchicine als profylaxe gegeven te worden.<sup>11</sup>

Op basis van de door Cochrane gepubliceerde meta-analyse van Tayar et al is in de richtlijn opgenomen dat op de korte termijn patiënten behandeld met febuxostat 80 mg en 120 mg vaker de SU-streefwaarde behalen dan met allopurinol 300 mg. Op de lange termijn hebben allopurinol 200-300 mg/dag en febuxostat 80-120 mg/dag een vergelijkbare effectiviteit in het behalen van de SU-streefwaarden en het voorkomen van jichtaanvallen.<sup>12</sup> Verder stelt de richtlijn dat febuxostat in hoge dosering (120 mg/dag) gepaard gaat met meer jichtaanvallen in de eerste acht weken na starten van de behandeling in vergelijking met allopurinol 200-300 mg/dag of placebo.<sup>12</sup> Tenslotte concludeert de richtlijn dat behandeling met allopurinol 200-300 mg/dag en febuxostat 80-120 mg/dag gepaard gaat met een vergelijkbare frequentie van ernstige bijwerkingen.

De NVR heeft in maart 2010 een standpuntbepaling over febuxostat uitgebracht met een plaats voor febuxostat ná allopurinol voor specifieke patiënten met<sup>13</sup>:

1. allopurinol intolerantie;
2. allopurinolallergie;
3. ineffectiviteit van allopurinol bij de hoogst getolereerde dosis: geen significante daling van serumuraat ondanks adequate inname/therapietrouw;
4. milde nierfunctiestoornissen: endogene creatinineklaring <30ml/min maar >20ml/min;
5. milde non-alcoholische hepatitis (ALAT < 2x bovengrens van normaal).

Febuxostat komt in aanmerking bij nierfunctiestoornissen; dosisaanpassing zoals bij allopurinol is niet nodig. De uitscheiding van febuxostat verloopt, in tegenstelling tot allopurinol, niet alleen via de nieren.

De NVR richtlijn Jicht (2013) adviseert behandeling met benzbromaron ná allopurinol en vóór febuxostat. Allopurinol (300-600 mg/dag) en benzbromaron (100-200 mg/dag) lijken even effectief om tophi te doen verdwijnen bij het bereiken van de streefwaarden van de serumurinezuur-concentratie (SU), maar de voorkeur gaat uit naar allopurinol als eerstelijnsbehandeling op basis van het gunstiger bijwerkingenprofiel.<sup>11</sup> Bij onvoldoende effectiviteit van de maximaal getolereerde dosis allopurinol luidt het advies om benzbromaron toe te voegen aan allopurinol. De geregistreerde indicatie en de hepatotoxiciteit van benzbromaron beperken ook de combinatie met allopurinol. Benzbromaron is geïndiceerd voor patiënten die allergisch zijn voor allopurinol, voor hen die een contra-indicatie hebben voor allopurinol, of voor diegenen bij wie allopurinol onaanvaardbare bijwerkingen geeft of onvoldoende resultaat heeft. Benzbromaron verhoogt de uitscheiding van urinezuur via de nieren door remming van de terugresorptie van uraten in de niertubuli (uricosuricum). Bij patiënten met nierfunctiestoornissen en een creatinineklaring < 30 ml/min, uraatnierstenen of hyperuraturie (> 4,2 mmol/24 hr aan uraten in de urine), en bij patiënten met leverstoornissen is benzbromaron gecontraïndiceerd en noemt NVR de richtlijn geen standaardbehandeling.

Volgens de EULAR 'Evidence based recommendations for gout' (2006) start een behandeling van jicht met allopurinol 100 mg/dag, gevolgd door stapsgewijze ophoging van de dosis met 100 mg elke twee tot vier weken.<sup>14</sup> Bij het optreden van bijwerkingen komt behandeling met oxipurinol, tisopurine of febuxostat in aanmerking. Op dit punt wijken de EULAR aanbevelingen af van de NVR-richtlijn. Oxipurinol en tisopurine zijn niet in Nederland geregistreerd. Vervolgens kan men als alternatief ook kiezen voor benzbromaron (of probenecide). In een nog niet gepubliceerde recente update van de recommendations uit 2014 zijn de EULAR aanbevelingen gewijzigd. Als de SU-spiegel niet voldoende verlaagd kan worden met een geschikte dosis allopurinol of febuxostat (XOI, xanthineoxidaseremmers), is een combinatie van een XOI met benzbromaron (uricosuricum) aangewezen.<sup>15</sup>

De Amerikaanse richtlijn van de reumatologen uit 2012 beveelt als eerstelijns behandeling van jicht een XOI (allopurinol of febuxostat) aan (evidence A).<sup>16</sup> De richtlijn spreekt geen voorkeur uit voor één van beide middelen. Als alternatief voor een eerstelijnsbehandeling bij een contra-indicatie of intolerantie voor tenminste één XOI adviseert de richtlijn probenecide, tenzij patiënten een creatinineklaring < 50

ml/min hebben.<sup>16</sup> Probenecide is in Nederland alleen verkrijgbaar met een bewustzijnsverklaring. Benzbromaron is in de VS niet beschikbaar.

## 2. Beoordelingsmethode

### 2.a. Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Op verzoek van de fabrikant heeft deze beoordeling betrekking op de toepassing van febuxostat als therapie bij jichtartritis bij patiënten die niet (meer) met allopurinol behandeld kunnen worden vanwege contra-indicaties, het optreden van onacceptabele bijwerkingen of onvoldoende effect op de verlaging van het SU (serum-urinezuurconcentratie). Voor deze patiënten bestaat de huidige behandeling uit (toevoeging van) benzbromaron. Omdat de geregistreerde indicatie van febuxostat breed is, en het daardoor ook als alternatief naast allopurinol wordt gepositioneerd, zal deze beoordeling eerst een vergelijking met allopurinol maken. Op basis van de claim van de fabrikant dat febuxostat een meerwaarde heeft boven benzbromaron, wordt febuxostat daarnaast vergeleken met benzbromaron of met allopurinol in combinatie met benzbromaron. De eerste vergelijkende behandeling geldt voor patiënten die vanwege bijwerkingen of een contra-indicatie niet of niet langer met allopurinol behandeld kunnen worden. De tweede vergelijkende behandeling geldt voor patiënten die onvoldoende effect behalen met allopurinol alleen, bij wie benzbromaron wordt toegevoegd.

### 2.b. Relevante uitkomstmaten

Op dit moment is er geen EMA of CHMP-richtlijn voor klinische ontwikkeling van geneesmiddelen ter preventie of behandeling van jicht of hyperurikemie. EMA heeft in 2012 besloten een richtlijn voor deze therapeutische groep te gaan ontwikkelen omdat er de laatste jaren nieuwe geneesmiddelen ter beschikking zijn gekomen en (inter)nationale behandelrichtlijnen zijn gewijzigd.<sup>4</sup> Ook wil EMA in deze richtlijn aanbevelingen opnemen over Patient Reported Outcomes in Chronic Gout (OMERACT 10). Bij geneesmiddelen tegen jicht is het onderscheid belangrijk tussen behandeling van acute aanvallen en behandeling van chronische jicht. Bij de tweede behandeling staat behandeling van de hyperurikemie centraal. Jicht is expliciet gerelateerd aan hyperurikemie, gedefinieerd als een serum urinezuurconcentratie  $\geq 6,8$  mg/dL (=405  $\mu$ mol/l of 0,40 mmol/l), boven welke grenswaarde uraten uitkristalliseren bij fysiologische temperatuur en pH. De primaire uitkomstmaat voor onderzoek naar geneesmiddelen voor febuxostat (behandeling van chronische jicht) is de urinezuurconcentratie in het bloed(serum). De NHG-standaard stelt dat urinezuurverlagende medicatie getitreerd wordt op geleide van de aanvalsfrequentie en stelt geen absolute streefwaarde.<sup>1</sup> Volgens de NVR-richtlijn dient de streefwaarde beneden het verzadigingsniveau van 0,36 mmol/l te blijven.<sup>11</sup> Initieel kan het hanteren van een lagere streefwaarde  $< 0,30$  mmol/l zinvol zijn om tophi of andere urinezuurdepots sneller te laten verdwijnen. Als secundaire uitkomstmaat in klinische studies bij chronische jicht is de frequentie van optreden van jichtaanvallen een gebruikelijk eindpunt. Hierbij is de definitie van een jichtaanval relevant. De resultaten op deze uitkomstmaat in de gepubliceerde klinische trials zijn vaak gebaseerd op de inschatting van de individuele artsonderzoekers, en deze uitkomstmaat is dus niet gevalideerd.<sup>17</sup> Ook wordt hierbij vaak gebruik gemaakt van door de patiënt zelf gerapporteerde jichtaanvallen (Patient Reported Outcomes). Kenmerkend voor (met name) ernstiger vormen van jicht is het optreden van tophi (onderhuidse en/of periarticulaire uraatafzettingen). Als secundaire uitkomstmaat bij onderzoek naar uraatverlagende therapieën worden daarom zowel het aantal tophi bepaald alsmede de omvang van de tophi. Er zijn meerdere manieren om deze te meten, maar alleen beeldvormende technieken (ultrasoon geluid, MRI of CT-scans) zijn in staat de dieper gelegen tophi te detecteren. Omdat er geen gestandaardiseerde manier is om het aantal en de omvang van de tophi te meten, is deze uitkomstmaat niet betrokken bij deze beoordeling.

### 2.c. Verantwoording literatuuronderzoek

Op 25 maart 2014 is een literatuursearch in Pubmed verricht naar klinische onderzoeken met febuxostat, allopurinol en benzbromaron. Zoektermen waren:

```
("hyperuricaemia"[All Fields] OR "hyperuricemia"[MeSH Terms] OR "hyperuricemia"[All Fields]) AND ("gout"[MeSH Terms] OR "gout"[All Fields]) AND ("febuxostat"[Supplementary Concept] OR "febuxostat"[All Fields]) OR ("allopurinol"[MeSH Terms] OR "allopurinol"[All Fields]) OR ("benzbromarone"[MeSH Terms] OR "benzbromarone"[All Fields] OR "benzbromaron"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])) AND English[lang] AND "2004/03/25"[PDAT] : "2014/03/25"[PDAT])
```

De search leverde zeer veel treffers op. Een belangrijke publicatie betreft de door Cochrane gepubliceerde meta-analyse van Tayar et al over febuxostat.<sup>12</sup> De meta-analyse omvat zes voor deze

beoordeling relevante publicaties over febuxostat, vier RCT's en twee open-label (extensie) studies.<sup>18,19,20,21,22,23</sup>

Er zijn slechts twee relevante publicaties gevonden over RCT's met benzbromaron.<sup>24,25</sup> De eerste studie vergeleek dosisverdubbeling van benzbromaron met dosisverdubbeling van allopurinol.<sup>24</sup> De tweede studie met benzbromaron betreft patiënten die gefaald hebben op allopurinol.<sup>25</sup> Een beperking van deze studie is dat patiënten die gefaald hebben op allopurinol niet daadwerkelijk faalden, maar slechts onvoldoende resultaat behaalden met 300 mg allopurinol per dag. De patiënten zijn daarmee niet conform de richtlijn opgetitreerd tot maximaal 600/900 mg per dag. Hierdoor is er in deze studie geen sprake van 'echte' falers op allopurinol. Daarnaast zijn beide studies van zeer beperkte omvang (27 resp. 56 patiënten).

De literatuursearch leverde geen geschikte publicaties op over geschikte studies met de combinatie van allopurinol en benzbromaron.

**Tabel 1** vermeldt alle geselecteerde studies en publicaties.

**Tabel 2** geeft aan welke andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies betrokken in de beoordeling van febuxostat als 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling van jicht**

1 <sup>e</sup> auteur/jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT/PP]	Patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		Aantal	Kenmerken				
<b>Meta-analyse van studies met febuxostat</b>							
Tayar et al, 2012 <sup>12</sup>	Meta-analyse van vier gerandomiseerde, actief, dubbelblinde en placebo-gecontroleerde (multicentre) studies en twee open label studies (A1)	3978	Jicht volgens ACR criteria voor acute artritis of primaire jicht of jicht vgl diagnose beschreven door auteurs > 16 jaar	Febuxostat ± colchicine of NSAID's vs PCB ± colchicine of NSAID's of vs actieve controle ± colchicine of NSAID's	min. 4 wkn	Primair: - frequentie jicht aanvallen - % patiënten SU-spiegel < 0,36 mmol/l - % Δ SU-spiegel tov baseline - Bijwerkingen  Secundair: - Veranderingen in tophi - HrQoL vgl. SF-36, GAQ en GIS - Pijn - Musculoskeletaire functies - Algemeen welbevinden - Gewrichtsconditie ahv beeldvormende technieken	Laag
<b>Actief gecontroleerde studies met febuxostat (ook betrokken in meta-analyse)</b>							
Becker et al 2005 <sup>18</sup>	gerandomiseerde dubbelblinde actief gecontroleerde, studie (A2) FACT PP-analyse	760	- jicht vgl. minstens één criterium van ARA - hyperurikemie* - normale nierfunctie: (o.a. klaring creatinine ≥ 50 ml/min)  18 – 85 jaar	febuxostat 80 of 120 mg (n=508) vs. allopurinol 300 mg (n=254) én alle armen naproxen of colchicine (ged. 8 wkn)	52 wkn	primair: - % patiënten met laatste 3 SU-bepalingen < 0,36 mmol/l  secundair: - Reductie jichtaanvallen - Reductie omvang tophi	Aanwezig

Schumacher et al 2008 <sup>19</sup>	gerandomiseerde dubbelblinde placebo en actief gecontroleerde, parallelle studie (A2) APEX ITT-analyse	1072	- jicht vgl. minstens één criterium van ARA - hyperurikemie* - normale nierfunctie: (o.a. klaring creatinine $\geq$ 20 ml/min)  18 – 85 jaar	febuxostat 80, 120 of 240 mg vs. PCB vs. allopurinol 100/300 mg  én alle armen naproxen of colchicine (ged. 8 wkn)	28 wkn	primair: - % patiënten met laatste 3 SU-bepalingen < 0,36 mmol/l  secundair - Effect SU-verlaging bij nierpatiënten	Laag
Becker et al 2010 <sup>22</sup>	gerandomiseerde dubbelblinde actief gecontroleerde, studie (A2) CONFIRMS mITT-analyse	2269	- jicht vgl. minstens één criterium van ARA - hyperurikemie** - lichte tot matige nierfunctiestoornis  18 – 85 jaar	febuxostat 40 of 80 mg vs. allopurinol 200 of 300 mg  én alle armen naproxen of colchicine (ged. 6 mnd)	6 mnd	primair: - % patiënten met laatste SU-bepaling < 0,36 mmol/l  secundair: - Effect SU-verlaging bij nierpatiënten	Laag
Becker et al 2009 <sup>23</sup>	gerandomiseerde open label, actief gecontroleerde studie (B) EXCEL mITT-analyse	1086	- jicht vgl. minstens één criterium van ARA - hyperurikemie* - normale nierfunctie - FACT of APEX studie voltooid  18 – 85 jaar	febuxostat 80 of 120 mg vs. allopurinol 300/100 mg  én naproxen of colchicine (ged. 8 wkn)	32 mnd	primair: - % patiënten met SU-bepaling < 0,36 mmol/l  secundair: - % $\Delta$ SU tov. baseline - Reductie jichtaanvallen - Reductie aantal en omvang tophi	Aanwezig
<b>Actief gecontroleerde studies met benzbromaron</b>							
Reinders, 2009 <sup>24</sup>	gerandomiseerde open label, actief gecontroleerde, parallelgroep studie (B) PP-analyse	56	- jicht o.g.v. microscopische bevestiging kristallen of tophi - normale leverfunctie - creatinine klaring $\geq$ 50 ml/min - $\geq$ 2 aanvallen/jr	benzbromaron 100 en 200 mg/dag (n=25) vs. allopurinol 300 en 600 mg (n=31)	4 mnd (2 x 2 mnd)	primair: - % patiënten met SU-bepaling $\leq$ 0,30 mmol/l  secundair: - % $\Delta$ SU tov. baseline	Hoog
Reinders 2009 <sup>25</sup>	gerandomiseerde open label, actief gecontroleerde, parallelgroep studie (B) PP-analyse	27	- jicht o.g.v. microscopische bevestiging kristallen of tophi - normale leverfunctie - creatinine klaring $\geq$ 50 ml/min - $\geq$ 2 aanvallen/jr	Na intolerantie of onvoldoende effect met allopurinol: benzbromaron step-up 100-200 mg 1dd (n=27) vs. probenecide 1000 mg 2dd (n=35)	2 mnd allopurinol 300 mg gevolgd door 2 mnd studie-medicatie	primair: - % patiënten met SU-bepaling $\leq$ 0,30 mmol/l met tolerantie voor therapie  secundair: - % $\Delta$ SU tov. baseline	Hoog
PCB	: placebo	ACR	: American College of Rheumatology	SU	: serum-urinezuur spiegel		
SF-36	: Short-Form 36	GAQ	: Gout Assessment Questionnaire	GIS	: Gout Impact Scale		
NSAID	: niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen	HrQoL	: Health related Quality of Life	mITT	: modified ITT analyse		
ARA	: American Rheumatism Association	**	: SU-spiegel $\geq$ 0,47 mmol/l dag 2				

**Tabel 2. Andere bronnen bij beoordeling febuxostat**

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Public Assessment Report Adenuric® <sup>26</sup>	EMA, Londen, 2011
SmPC febuxostat (Adenuric®) <sup>27</sup>	EMA, Londen, 2014
NHG-standaard Artritis M90 Eerste versie <sup>1</sup>	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, 2009
NVR richtlijn jicht <sup>11</sup>	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2013
EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management <sup>14</sup>	Task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).
FOCUS (TMX-01-005): 5-jaars extensie van placebogecontroleerde kortdurende fase 2 studie (TMX-01-004) met febuxostat <sup>21</sup>	Rheumatology 2009; 48:188-194
SmPC allopurinol (Zyloric®) <sup>5</sup>	CBG, Utrecht, 2014 ( <a href="http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h11800.pdf">http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h11800.pdf</a> )
SmPC benzbromaron (Desuric®) <sup>6</sup>	CBG, Utrecht, 2014 ( <a href="http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h06334.pdf">http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h06334.pdf</a> )

### **3. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van febuxostat in de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie gepaard met uraatafzettingen, inclusief klachten van jicht, is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### **3.a. Gunstige effecten**

Beschikbaar als bewijs voor de gunstige effecten van febuxostat ten opzichte van allopurinol zijn een meta-analyse, alsmede resultaten van de (ook in de meta-analyse geïnccludeerde) volgende studies over febuxostat bij volwassen patiënten met jicht: FACT, APEX, CONFIRMS, EXCEL en FOCUS. In de APEX- en de CONFIRMS-studie zijn ook resultaten verzameld over een subpopulatie van patiënten met nierfunctiestoornissen. In de CONFIRMS studie had minstens 65% van de patiënten een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-89 ml/min).<sup>22</sup> EXCEL is een lange termijn (40 mnd), open-label, extensie van de APEX en FACT studies.<sup>18,19,23</sup> FOCUS<sup>21</sup> is een open-label vijf jaar extensie van studie TMX-00-004, een kortdurende fase 2 dosis-respons studie.<sup>20</sup> Aangezien in de meta-analyse van Tayar et al. alle relevante studies met febuxostat die de literatuursearch opleverde, zijn geïnccludeerd, is de beoordeling van de gunstige effecten van febuxostat ten opzichte van allopurinol gebaseerd op de conclusies van deze meta-analyse.<sup>12</sup>

Voor een vergelijking tussen febuxostat en benzbromaron zijn twee kleine gerandomiseerde en gecontroleerde studies met benzbromaron beschikbaar.<sup>24,25</sup>

**Tabel 3** geeft de gunstige effecten op de primaire uitkomstmaat, het serumurinezuur (SU), en op enkele secundaire uitkomstmaten, gebaseerd op de resultaten van de meta-analyse van gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies die febuxostat vergelijken met allopurinol voor de behandeling van jicht, met een looptijd tot 52 weken.<sup>12</sup>

**Tabel 4** geeft de resultaten van de FOCUS en de EXCEL studies, twee (open label) extensie studies met febuxostat, met een looptijd van 40 resp. 60 maanden.<sup>21,23</sup>

**Tabel 5** geeft de gunstige effecten op de primaire uitkomstmaat, het percentage patiënten met serumurinezuur (SU) < 6,0 mg/dL, en op enkele secundaire uitkomstmaten, gebaseerd op de resultaten van twee studies met benzbromaron bij de behandeling van jicht.<sup>24,25</sup>

**Tabel 3. Effecten van febuxostat vs. allopurinol bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie en klachten van jicht in RCT's na 8, 26 en 52 wkn [Tayar, 2012<sup>12</sup>]**

	<i>febuxostat</i> 80 mg [95% BI] n=1274	<i>allopurinol</i> 200*/300 mg n=1276	RR [95% BI]	<i>febuxostat</i> 120 mg [95% BI] n=520	<i>allopurinol</i> 100**/300 mg n=522	RR [95% BI]
<b>Primaire uitkomstmaat</b>						
SU < 0,36 mmol/l bij laatste bezoek (% patiënten)	71,6 [61,7; 83,2]	39,8	1,80 [1,55;2,09]	82,9 [73,3;94,1]	38,4	2,16 [1,91;2,45]
SU < 0,36 mmol/l bij laatste bezoek t=24-28 wkn (% patiënten)			1,69 [1,49;1,93]			2,12 [1,78;2,52]
SU < 0,36 mmol/l bij laatste bezoekt= 52 wkn (% patiënten)			2,04 [1,70;2,45]			2,19 [1,83;2,62]
<b>Secundaire uitkomstmaten</b>						
Overall incidentie jichtaanvallen (per 100 patiënten)	22,8 [20,0;25,9]	20,4	1,12 [0,98;1,27]	54,2 [36,5;80,2]	42,0	1,29 [0,87; 1,91]
- incidentie wkn 8			1,22 [0,91;1,64]			1,58 [1,21;2,08]
- incidentie wkn 24-28			1,47 [0,92;2,37]			
- incidentie wkn 52			1,01 [0,88;1,15]			1,09 [0,96;1,24]
Δ SU bij laatste bezoek tov. baseline (%)			-1,24 [-1,50;-0,99]			-1,93 [-2,19;-1,67]
SU	: serumurinezuur concentratie					
BI	: Betrouwbaarheids Interval					
RR	: Risk Ratio					
*	: 200 mg allopurinol in patiënten met lichte nierfunctiestoornis					
**	: 100 mg allopurinol in patiënten met nierfunctiestoornis					

**Tabel 4. Effecten van febuxostat vs. placebo en vs. allopurinol bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie en klachten van jicht in open label studies na 40 en 60 maanden [Schumacher 2009<sup>21</sup>, Becker 2009<sup>23</sup>]**

	<i>FOCUS studie</i> <sup>21</sup>		<i>EXCEL studie</i> <sup>23</sup>		
	<i>febuxostat</i> 80 mg n = 79 N=41	<i>febuxostat</i> 120 mg n=29 N=11	<i>febuxostat</i> 80 mg n = 606 N=120	<i>febuxostat</i> 120 mg n=388 N=47	<i>allopurinol</i> 300 mg n=92 N=10
<b>Primaire uitkomstmaat</b>					
SU < 0,36 mmol/l ged. studie en bij laatste bezoek t= 40 mnd (% patiënten)			91 (109/120)	92 (43/47)	90 (9/10)
SU < 0,36 mmol/l ged. studie en bij laatste bezoek t= 5 jaar (% patiënten)	93 (38/41)	91 (10/11)			
SU	: serumurinezuur concentratie				
N	: aantal patiënten dat vanaf t= 24 wkn resp. 6mnd (tijdstip voor mogelijke switch therapie) genoemde medicatie gebruikt				
N	: aantal patiënten dat studie tot en met laatste meetpunt afrondde op genoemde medicatie				

**Tabel 5. Effecten van benzbromaron en allopurinol bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie en klachten van jicht na 2 maanden behandeling [Reinders, 2009<sup>24,25</sup>]**

	Studie 1 <sup>24</sup>					Studie 2 <sup>25</sup>		
	allopurinol 300 mg [95% BI] n=36	benzbroma- ron 100 mg [95% BI] n=29	p vs benz 100	verdubbe- len dosis allopuri- nol	verdubbe- len dosis benzbro- maron	probene- cide 2000 mg n=35	benzbroma- ron 200 mg n=27	p
<b>Primaire uitkomstmaat</b>								
Geen intolerantie voor behandeling en SU ≤ 0,30 mmol/l na 2 mnd (% patiënten)	26 [12;45]	52 [33;70]	0,049	78	78	65	92	0,03
<b>Secundaire uitkomstmaat</b>								
Δ SU tov baseline (%)	-33	-42	0,04	-49	-46	-50	-64	<0,001

SU : serumurinezuur concentratie  
BI : Betrouwbaarheids Interval

### Evidentie.

Het bewijs voor de effectiviteit van febuxostat is gebaseerd op klinisch onderzoek bij meer dan 4000 patiënten. Het studieprogramma omvat 24 fase 1 studies, twee fase 2 studies en vier fase 3 studies. Voor deze beoordeling is gebruik gemaakt van de vier fase 3 onderzoeken (FACT, APEX, CONFIRMS en EXCEL) en een lange termijn open label extensie van een fase 2 studie.<sup>20</sup> In FACT, APEX, CONFIRMS en EXCEL is febuxostat vergeleken met allopurinol, als actieve vergelijkende behandeling. De FOCUS studie is een open label vervolgstudie van een korte fase 2 studie, waarin febuxostat vergeleken was met placebo. De duur van de studies varieerde van 4 weken tot 260 weken (5 jaar). Op basis van deze studies is een meta-analyse uitgevoerd, met de volgende resultaten op de primaire en secundaire uitkomstmaat (**zie tabel 3**):

#### *SU of serumurinezuurconcentratie (primaire uitkomstmaat)*

In studies met een looptijd tot één jaar verlaagt febuxostat 80 mg per 100 patiënten de serumurinezuurconcentratie (SU) < 0,36 mmol/l bij 29 patiënten méér dan allopurinol (in dosering tot 300 mg). Patiënten in de febuxostat 80 mg armen hadden 1,8 keer meer kans om bij de laatste controle in de studie een SU < 0,36 mmol/l te hebben dan patiënten in de allopurinol-armen (95% BI 1,6; 2,1). Het absolute behandelvoordeel van febuxostat 80 mg t.o.v. allopurinol met betrekking tot de verlaging van de SU < 0,36 mmol/l bedraagt hiermee 29% (95% BI 25; 33). Het verschil in korte termijn studies is bij febuxostat 120 mg wat groter: patiënten hebben 2,2 keer meer kans om bij hun laatste controle een SU < 0,36 mmol/l te hebben dan bij allopurinol (95% BI 1,91; 2,45). **Tabel 3** geeft de resultaten weer. Deze verschillen werden ook gevonden in de subpopulaties van patiënten met nierfunctiestoornissen.<sup>19,22</sup> De CONFIRMS-studie toonde na 26 weken aan dat febuxostat bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (65% van totale populatie) de SU significant beter verlaagde < 0,36 mmol/l dan allopurinol 300 mg/ 200 mg.<sup>22</sup>

In studies met een looptijd van meer dan drie jaar vaagt het voordeel van febuxostat uit. Het blijkt dat febuxostat zowel in de doseringen 80 mg als 120 mg een gelijk effect heeft als allopurinol met betrekking tot verlaging van de SU < 0,36 mmol/l (zie **tabel 4**).

#### *Frequentie optreden van jichtaanvallen (secundaire uitkomstmaat)*

De meta-analyse concludeert op basis van de korte termijn studies (tot één jaar) dat er met febuxostat 80 mg en 120 mg bij twee resp. 12 op de 100 patiënten méér jichtaanvallen optreden dan bij allopurinol (in dosering tot 300 mg). Deze verschillen zijn beide echter niet statistisch significant. Voor febuxostat 80 mg geldt ten opzichte van allopurinol een RR van 1,12 [95% BI: 0,98; 1,27]. Voor febuxostat 120 mg is dit een RR van 1,3 met [95% BI 95% BI 0,87; 1,91]. Wanneer men de incidentie van jichtaanvallen uitsplitst voor metingen op diverse tijdstippen blijkt dat er alleen een statistisch significant verschil is op basis van de metingen na 8 weken behandeling met febuxostat 120 mg (zie **tabel 3**).

De NVR-richtlijn over jicht maakt een relevante opmerking met betrekking tot de interpretatie van het effect op de incidentie van jichtaanvallen. Volgens de richtlijn is het bekend dat bij de start van de therapie juist een toename in de incidentie kan optreden. Behandeling met een urinezuurverlagend middel dient niet gestart te worden tijdens een jichtaanval en gedurende de eerste zes maanden dient preventief een geschikt anti-inflammatoir middel of colchicine als profylaxe gegeven te worden.<sup>11</sup> Ook andere bronnen wijzen op de noodzaak om tenminste gedurende de eerste zes maanden van elke urinezuurverlagende therapie profylaxe te geven.<sup>28</sup> De analyse van jichtaanvallen tijdens behandeling met febuxostat in drie fase 3-studies bevestigt dat profylaxe van zes maanden voordelen biedt boven acht weken.<sup>29</sup> Alleen in de CONFIRMS-studie<sup>22</sup> kregen patiënten gedurende zes maanden profylaxe van jichtaanvallen (colchicine of naproxen). In de andere studies was dit slechts gedurende acht weken. Uit de meta-analyse blijkt dat er in studies met een looptijd van meer dan drie jaar geen verschil meer is voor beide doseringen febuxostat en allopurinol met betrekking tot de incidentie van jichtaanvallen.<sup>21,23</sup>

### **Indirect bewijs**

Over de gunstige effecten van febuxostat op de verlaging van de urinezuurconcentratie in vergelijking met benzbromaron zijn er geen directe studies beschikbaar. Daarom zullen de gunstige effecten van allopurinol bij de behandeling van jicht vergeleken worden met de effecten van benzbromaron en vervolgens door middel van een indirecte vergelijking met febuxostat. Er zijn twee RCT's uitgevoerd met benzbromaron die het geneesmiddel vergelijken met probenecide resp. met allopurinol.

De eerste is een kleinschalige Nederlandse studie met benzbromaron versus allopurinol (n=56). De eerste fase van de studie toonde aan dat met behandeling gedurende 2 maanden 8 van de 31 patiënten (26%) met allopurinol 300 mg de streefwaarde van 0,30 mmol/l behaalden en 20 van de 36 (65%) de streefwaarde van 0,36 mmol/l.<sup>24</sup> Voor benzbromaron 100 mg bedroegen deze percentages respectievelijk 52% en 60%. Na een verdubbeling van de dosis tot 600 mg allopurinol resp. 200 mg benzbromaron bereikte nog eens 16% van de patiënten op allopurinol (n=17) de urinezuurconcentratie streefwaarde van 0,30 mmol/l en 6% van de patiënten op benzbromaron (n=7). Resultaten met betrekking tot jichtaanvallen of tophi werden in deze studie niet bestudeerd. De studie toont aan dat benzbromaron 100 mg in vergelijking met allopurinol 300 mg effectiever is in de reductie van de urinezuurconcentratie < 0,30 mmol/l (26% vs. 52%,  $p < 0,049$ ). Wanneer de dosis verdubbeld wordt bij patiënten die de medicatie verdragen, blijkt dat zowel met benzbromaron 200 mg als met allopurinol 600 een succespercentage van 78% wordt behaald.<sup>24</sup>

De andere kleinschalige open studie van Reinders et al. vergelijkt benzbromaron met probenecide.<sup>25</sup> Deze studie is uitgevoerd bij patiënten die gefaald hadden op allopurinol 300 mg en toonde aan dat benzbromaron 200 mg in vergelijking met probenecide 2000 mg effectiever is in de verlaging van SU < 0,30 mmol/l. Van de 27 patiënten die onvoldoende effect ondervonden van allopurinol 300 mg behaalden er 22 met benzbromaron 200 mg wel de streefwaarde. De auteurs stellen dat dit een succespercentage van 92% is omdat er van de 27 patiënten van drie patiënten de data niet te analyseren waren. De uitkomst van 92% komt dan ook overeen met een PP-analyse. De overeenkomstige ITT-uitkomst is 22 van de 27, ofwel 81%. Deze studie is overigens niet geschikt om een vergelijking te maken tussen benzbromaron en allopurinol, omdat de resultaten gelden voor patiënten die juist gefaald hebben op allopurinol. **Tabel 5** geeft de gevonden effecten in de studies met benzbromaron weer.

### **Discussie.**

Een beperking in de studies die febuxostat vergelijken met allopurinol is de in de studies gehanteerde dosis van allopurinol. Deze was in de vergelijkende armen van alle studies maximaal 300 mg. Het is bekend dat hogere doseringen van allopurinol (indien deze worden verdragen) ook tot een verdere verlaging van de SU-concentratie leiden. Vanwege de toename in het risico op bijwerkingen bij een hogere dosis wordt in de praktijk meestal 300 mg allopurinol gebruikt. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen wordt de dosis zelfs verlaagd naar 200 of 100 mg.

Omdat de twee studies met benzbromaron qua vraagstelling en qua design niet optimaal en niet vergelijkbaar zijn, leveren ze geen eenduidige informatie om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van benzbromaron in vergelijking met allopurinol in optimale doseringen.

Een belangrijke reden voor het ontbreken van geschikte studies die benzbromaron en allopurinol vergelijken is dat de geregistreerde indicatie van benzbromaron een vergelijking met allopurinol feitelijk uitsluit. De geregistreerde indicatie van benzbromaron luidt: behandeling van jicht bij volwassen patiënten die allergisch zijn voor allopurinol of bij wie er een contra-indicatie is voor allopurinol, of bij wie allopurinol onvoldoende resultaat of onaantwoordbare bijwerkingen geeft. Het ontbreken van geschikte studies over benzbromaron maakt een indirecte vergelijking tussen benzbromaron en febuxostat daarmee onmogelijk. Daarnaast heeft benzbromaron in de Europese richtlijnen voor de behandeling van jicht pas een plaats ná allopurinol en febuxostat en wel voor een ingeperkte subpopulatie.



## Conclusie.

Febuxostat heeft in lange termijn studies zowel met betrekking tot de primaire uitkomstmaat verlaging van de SU-concentratie < 0,36 mmol/l als met betrekking tot de reductie in de frequentie van jichtaanvallen, een vergelijkbaar effect als allopurinol (tot 300 mg) bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie, uraatafzetting en klachten van jicht. Deze resultaten werden ook gevonden in de subpopulaties van patiënten met nierfunctiestoornissen, terwijl bij deze patiënten allopurinol óf niet toepasbaar is of de dosis van allopurinol verlaagd moet worden, waardoor het gewenste behandelings-effect met allopurinol niet haalbaar is. Een vergelijking tussen febuxostat en benzbromaron, een alternatief voor patiënten die gefaald hebben op allopurinol of hiermee niet behandeld kunnen worden, is moeilijk omdat slechts beperkt klinische studies beschikbaar zijn.

### 3.b. Ongunstige effecten

**Tabel 6** geeft een overzicht van de bijwerkingen van febuxostat afgezet tegen bijwerkingen van allopurinol of benzbromaron.<sup>5,6,27</sup>

**Tabel 6. Ongunstige effecten van febuxostat, allopurinol en benzbromaron.**

	<i>Febuxostat</i> <sup>27</sup>	<i>Allopurinol</i> <sup>5</sup>	<i>Benzbromaron</i> <sup>6</sup>
Meest frequent	Vaak (1-10%): - Jichtaanvallen - Hoofdpijn - Diarree, misselijkheid - Leverfunctieafwijkingen - Huiduitslag - Oedeem	Vaak (1 – 10%): - Huiduitslag  Soms (0,1 – 1%): - Gastro-intestinale klachten - Overgevoelighedsreacties	Onbekende frequentie: - Overgevoeligheid - Acute jichtaanval - Hoofdpijn - Allergische conjunctivitis - Diarree - Huiduitslag - Urinewegsteen - Pollakisurie
Ernstig	Soms (0,1 – 1%) - Nierfalen, nefrolithiase - Cardiale effecten: boezemfibrilleren, palpitaties  Zelden (0,01 – 0,1%): - Ernstige overgevoelighedsreacties als Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en acute anafylactische shock - Pancytopenie, trombocytopenie - Hepatitis - Tubulo-interstitiële nefritis	Zelden (0,01 – 0,1%): - Allopurinol hypersensitivity syndrome: Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, acute anafylactische shock, verminderde nierfunctie en epilepsie - Agranulocytose, aplastische anemie, trombocytopenie - Hepatitis (inclusief hepatische necrose en granulomateuze hepatitis) - Angio-oedeem - Angio-immunoblastaire lymfadenopathie - Coma, paralyse, ataxie, neuropathie - Cardiale effecten	Onbekende frequentie: - Hepatitis fulminant - Leverbeschadiging met fatale afloop - Nierkoliek

#### *Febuxostat*

De meest frequent genoemde bijwerkingen in het klinisch onderzoek met febuxostat (in totaal 4072 patiënten) en in postmarketing (PMS)-rapportages zijn: jichtaanvallen, leverfunctiestoornissen, diarree, nausea, hoofdpijn, huiduitslag en oedemen. Deze bijwerkingen waren meestal licht tot matig ernstig. Jichtaanvallen treden vaak op kort na het begin van de behandeling en tijdens de eerste maanden. In de studies met febuxostat heeft dit geleid tot een hogere 'drop-out rate' in de studie armen met febuxostat 120 mg dan bij febuxostat 80 mg en allopurinol.<sup>26</sup> Om die reden heeft de CHMP geadviseerd de behandeling te starten met 80 mg en een langere profylaxe van jichtaanvallen toe te passen. Deze aanwijzingen zijn in de SmPC opgenomen.<sup>27</sup> Zeldzame ernstige overgevoelighedsreacties op febuxostat, waarvan sommige geassocieerd zijn met systemische symptomen, kwamen voor in de PMS rapportages

(incidentie 0,01%).<sup>30</sup> Het betrof het Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en anafylactische reactie/shock. Andere ernstige overgevoeligheidsreacties op febuxostat zijn: huidreacties gekenmerkt door een geïnfiltreerde maculopapulaire eruptie, gegeneraliseerde of exfoliatieve huiduitslag of huidlaesies, oedeem van het gezicht, koorts, hematologische afwijkingen zoals trombocytopenie en eosinofilie, en aantasting van één of meerdere organen (lever en nieren inclusief tubulo-interstitiële nefritis). Patiënten met overgevoeligheidsreacties voor allopurinol kunnen met febuxostat behandeld worden; wel zijn extra controles nodig.<sup>13</sup> In een retrospectieve studie bij patiënten die eerder ernstige bijwerkingen ondervonden tijdens gebruik van allopurinol is de veiligheid van febuxostat onderzocht.<sup>31</sup> Van de 13 patiënten verdroegen er 12 febuxostat goed; zij hadden geen relevante bijwerkingen. De incidentie van cardiovasculaire incidenten inclusief cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA in de gecombineerde fase 3-studies bedroeg 0,7 versus 0,6 voorvallen per 100 patiëntjaren voor febuxostat resp. allopurinol. In de langetermijn extensiestudies bedroegen deze 1,2 en 0,6 per 100 patiëntjaren voor febuxostat resp. allopurinol.<sup>26</sup> Het verschil was niet statistisch significant en er werd geen causaal verband met febuxostat vastgesteld. Toch is in het RMP (Risk Management Plan) onderzoek naar dit incident opgenomen.<sup>26</sup> De hypothese is dat de tophi-oplossende werking van febuxostat de atherosclerotische plaques (die urinezuur kunnen bevatten) zou kunnen destabiliseren.<sup>32</sup> Dit werkingsmechanisme kan ook bij allopurinol van toepassing zijn. De geïdentificeerde risicofactoren bij de getroffen patiënten waren een medische voorgeschiedenis van atherosclerotische ziekte en/of myocardinfarct, of van congestief hartfalen.<sup>26</sup>

### *Allopurinol*

Allopurinol is, in tegenstelling tot febuxostat, een purine xanthineoxidase remmer en wordt, net als zijn metabolieten, afgebroken via enzymen die bij het purine- en pyrimidine-metabolisme betrokken zijn.<sup>33</sup> Indien er bij nierfunctiestoornissen geen aanpassing plaatsvindt van de dosis (frequentie) van allopurinol kan de belangrijkste metaboliet oxipurinol zich ophopen in de nier.<sup>34</sup> Hierbij kunnen toxische concentraties ontstaan die bij genetisch gevoelige patiënten kunnen leiden tot het afgeven van antigenen en een immuunreactie.<sup>33</sup> Het risico op overgevoeligheid voor allopurinol is verhoogd bij patiënten met nierfunctiestoornissen.<sup>39</sup> Uit rapportages van bijwerkingen in de VS blijkt de incidentie van (epi)dermale bijwerkingen bij allopurinol hoger te liggen dan bij febuxostat.<sup>36,37</sup> Volgens de SmPC veroorzaakt allopurinol bij 0,1 - 1% van de gebruikers overgevoeligheidsreacties en bij 1 - 10% van de gebruikers huiduitslag.<sup>5</sup> Een ernstige manifestatie van een overgevoeligheidsreactie is het 'Allopurinol Hypersensitivity Syndrome' (AHS). Naast ernstige huiduitslag is er dan ook sprake van systemische betrokkenheid. Het AHS treedt op bij ongeveer 1 - 4 van de 1.000 patiënten en is in 25% van de gevallen letaal.<sup>38</sup> Deze incidentie is hoger dan bij febuxostat, waarmee, op basis van PMS-gegevens, bij 1 op 10.000 patiënten een ernstige huidreactie optreedt.<sup>30</sup> Praktijkgegevens van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijzen op 5-10% van de allopurinolgebruikers die problemen met de medicatie ondervinden. Volgens de NVR stopt 5% van alle allopurinolgebruikers vanwege deze bijwerkingen met de medicatie.<sup>13</sup> Behalve op praktijkgegevens baseert de NVR zich hierbij op de verhouding tussen het aantal gebruikers van allopurinol en benzbromaron in Nederland.<sup>44</sup> Het percentage van 9% wordt bevestigd in een systematische NICE review over allopurinol bij nierfunctiestoornissen. Deze schatte op basis van een analyse van 25 onderzoeken de frequentie van bijwerkingen bij gebruik van allopurinol op 9%, waarbij het in 2% om ernstige huidreacties ging.<sup>43</sup> Ook andere publicaties bevestigen dit percentage.<sup>45,46,47,48</sup> Samenvattend kan gesteld worden dat de aan het gebruik van allopurinol toe te schrijven bijwerkingen in een frequentie van 9% optreden. Deze bijwerkingen leiden bij 5% van de allopurinolgebruikers tot het stoppen met de medicatie. De bijwerkingen treden in 75% van de gevallen op binnen één jaar na het starten van de behandeling.<sup>43</sup> Ernstige huidreacties komen in maximaal 2% van de patiënten voor, waarbij er alleen tijdens de eerste 8 weken behandeling een verhoogd risico is. Bij het optreden van huiduitslag of een ander teken van overgevoeligheid moet allopurinol direct gestaakt worden en bij ernstige klachten permanent.<sup>5</sup> Het risico op ernstige toxiciteit neemt toe bij hogere doses allopurinol, maar het is niet noodzakelijkerwijs dosisafhankelijk. Beperking van de dosis tot 300 mg/dag voorkomt niet alle gevallen van het AHS.<sup>39,40</sup>

### *Benzbromaron*<sup>6,35,41</sup>

De belangrijkste bijwerking van benzbromaron is, mogelijk letale, hepatotoxiciteit. Het geneesmiddel is in de EU alleen nog in Duitsland, Spanje en Nederland op de markt. Vanwege mogelijk letale hepatotoxiciteit van benzbromaron is in Nederland de geregistreerde indicatie sterk ingeperkt en gelden strikte waarschuwingen en beperkingen bij het gebruik. Het geheel van de markt halen van benzbromaron in diverse landen stuitte echter op weerstand bij sommigen, omdat er geen of nauwelijks andere behandelmogelijkheden zijn.<sup>42</sup> Reinders et al. vermelden in twee publicaties over onderzoek met benzbromaron drie gevallen van ernstige hepatotoxiciteit.<sup>24,25</sup> Bij vrijwillige meldingssystemen is meestal

sprake van een grote onderrapportage van bijwerkingen. Ook hebben de klinische onderzoeken bij jicht vanwege de relatief geringe patiëntenaantallen en de beperkte duur onvoldoende 'power' om zeldzame bijwerkingen aan het licht te brengen. Bij het Lareb zijn meerdere meldingen gedaan van bijwerkingen op de lever bij gebruik van benzbromaron, waaronder geelzucht (ook toxisch).<sup>41</sup> Het risico op hepatotoxiciteit kan beperkt blijven mits de juiste voorzorgen worden genomen door zowel arts als patiënt, waaronder voorzichtig optitreren en regelmatige controle.<sup>42</sup> Benzbromaron heeft in de EULAR richtlijnen voor de behandeling van jicht een plaats ná allopurinol en febuxostat.<sup>14</sup> Hieruit kan geconcludeerd worden dat de baten van benzbromaron alleen opwegen tegen de risico's bij patiënten voor wie geen enkele andere behandeling beschikbaar is.

### Conclusie.

Zowel bij febuxostat als bij allopurinol zijn asymptomatisch afwijkende leverbepalingen, gastro-intestinale klachten en huiduitslag de meest voorkomende bijwerkingen. Soms komen cardiovasculaire gebeurtenissen voor. Een belangrijk verschil tussen allopurinol en febuxostat is dat bij allopurinol vaker overgevoeligheidsreacties optreden, zich veelal uitend in huiduitslag. Dit kan een voorbode zijn van zeer ernstige overgevoeligheidsreacties: het 'Allopurinol Hypersensitivity Syndrome' (AHS) met een sterfterisico van 20-30% en het Stevens-Johnson syndroom. Wanneer allopurinol vanwege overgevoeligheid niet meer kan worden toegepast, komt benzbromaron, tot voor kort als enig ander beschikbaar geneesmiddel, in aanmerking. Benzbromaron dient met voorzichtigheid gebruikt te worden vanwege de mogelijkheid van het optreden van zeer ernstige hepatotoxiciteit. Om die reden is benzbromaron in veel landen in Europa en de VS van de markt gehaald en is in Nederland de geregistreerde indicatie beperkt tot patiënten met een overgevoeligheid of contra-indicaties voor allopurinol of bij wie allopurinol onvoldoende resultaat of onaanvaardbare bijwerkingen geeft. Febuxostat heeft een lagere frequentie van ernstige bijwerkingen dan allopurinol enerzijds en heeft een gunstiger veiligheidsprofiel dan benzbromaron anderzijds. Weliswaar blijkt uit PMS-gegevens dat ook bij febuxostat ernstige huidreacties op kunnen treden, maar in lagere incidentie en niet levensbedreigend of fataal zoals bij allopurinol. Ook blijkt febuxostat veilig toegepast te kunnen worden bij patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties met allopurinol ondervonden.

### 3.c.1 Ervaring

Febuxostat werd in 30 klinische onderzoeken bij meer dan 4000 patiënten toegepast. De ervaring met met het geneesmiddel (sinds 2008 op de markt in Europa) is inmiddels voldoende. De ervaring met allopurinol en benzbromaron is ruim. Deze geneesmiddelen zijn langer dan 10 jaar op de markt.

**Tabel 7. Ervaring met febuxostat en vergeleken behandelingen\***

	<i>febuxostat</i>	<i>allopurinol</i>	<i>benzbromaron</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X	X

\*Bron: criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl).

### Conclusie.

De ervaring met febuxostat is voldoende (sinds 2008 op de markt). De ervaring met allopurinol en benzbromaron is ruim omdat deze middelen langer dan 10 jaar op de markt zijn.

### 3.c.2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties.*<sup>5,6,27</sup> Febuxostat is niet gecontraïndiceerd bij overgevoeligheid voor allopurinol. Benzbromaron is gecontraïndiceerd voor patiënten met een leverziekte, gelijktijdig gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen, hepatische porfyrie, ernstige nierinsufficiëntie, hyperuraturie > 700mg/24 uur, urolithiasis en bij acute jichtaanvallen. Ook allopurinol en febuxostat mogen niet gestart worden tijdens een jichtaanval.

*Specifieke groepen.*<sup>5,6,27</sup> Omdat uitscheiding van allopurinol en zijn metabolieten via de nier plaatsvindt, kan dit bij patiënten met nierfunctiestoornissen leiden tot retentie van het middel. Dit resulteert in verlenging van de plasmahalfwaardetijden.<sup>5</sup> Bij ernstige nierinsufficiëntie kan aanpassing van de dosis <

100 mg/dag (of zelfs om de dag of met langere tussenpozen) raadzaam zijn. Aanpassing op geleide van de plasmaconcentratie van oxipurinol (indien bepaling mogelijk is) heeft de voorkeur. Hierbij luidt het advies om de concentratie van oxipurinol < 0,1 mmol/l te houden. De NHG-standaard adviseert om voorafgaand aan en tijdens de behandeling (jaarlijks) met allopurinol de creatinineklaring te bepalen ter bewaking van de therapie. Het advies luidt: max. 300 mg/dag bij een klaring van 50-80 ml/min, max. 200 mg/dag bij 30-50 ml/min en max. 100 mg/dag bij een klaring van 10-30 ml/min.<sup>1</sup> Ook de NVR- en EULAR-richtlijnen geven aanwijzingen voor doseringsaanpassing van allopurinol op geleide van de nierfunctie.<sup>11,14</sup> Het verlagen van de allopurinol dosis heeft een nadelig effect op de werkzaamheid.<sup>39</sup> Samengevat luidt de conclusie dat allopurinol toegepast kan worden bij patiënten met nierinsufficiëntie, mits dit gebeurt met de nodige voorzichtigheid en in aangepaste dosering. Febuxostat wordt deels via de nier geklaard en behoeft geen dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie. Het is daardoor meer geschikt om toe te passen bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) zijn de werkzaamheid en veiligheid niet volledig onderzocht. Benzbromaron kan ook worden toegepast bij nierinsufficiëntie, maar is gecontraïndiceerd bij ernstige nierfunctiestoornis.

**Interacties.**<sup>5,6,27</sup> Benzbromaron mag niet in combinatie met hepatotoxische geneesmiddelen gebruikt worden. Verder kan pyrazinamide een interactie geven en is sprake van remming van de werking van benzbromaron bij gelijktijdig gebruik van salicylaten, sulfinpyrazon en thiazidediuretica. De werking van orale anticoagulantia kan worden versterkt.

Allopurinol en febuxostat hebben gedeeltelijk dezelfde interacties (6-mercaptopurine, azathioprine,) en gedeeltelijk verschillende interacties.

Allopurinol heeft interacties die aandacht of acties behoeven met vidarabine, salicylaten, uricosurica, chloorpropamide, coumarine-anticoagulantia, ampicilline, amoxicilline, cyclofosfamide en andere beenmergdepressie veroorzakende chemotherapeutica, cyclosporine en middelen die urinezuur verhogen. Febuxostat heeft interacties met middelen die glucuroniderings-enzymen induceren.

**Waarschuwingen en voorzorgen.**<sup>5,6,27</sup> Febuxostat, allopurinol en benzbromaron dienen geen van alle tijdens de zwangerschap of bij het geven van borstvoeding gegeven te worden.

### Conclusie.

Een belangrijk verschil in toepasbaarheid van de geneesmiddelen is het feit dat allopurinol bij nierinsufficiëntie zeer voorzichtig dient te worden toegepast. In tegenstelling tot allopurinol is voor febuxostat bij lichte tot matige nierinsufficiëntie geen dosisaanpassing nodig. Bij leverfunctiestoornissen, leverziekten en urolithiasis kan benzbromaron niet toegepast worden. Over het algemeen is de toepasbaarheid van febuxostat groter dan die van allopurinol en benzbromaron.

### 3.c.3 Gebruiksgemak

**Tabel 10. Gebruiksgemak van febuxostat en vergeleken behandelingen**

	<i>febuxostat</i>	<i>Allopurinol</i>	<i>benzbromaron</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal	Oraal
toedieningsfrequentie	Eenmaal daags	Eenmaal daags tot 300 mg/dag; > 300 mg/dag meermaal daags	Eenmaal daags

Zowel febuxostat, allopurinol als benzbromaron worden oraal toegepast. Voor febuxostat hoeft in tegenstelling tot allopurinol slechts maximaal één keer opgetitreerd te worden. Een nadeel van allopurinol is dat bij een dosering boven 300 mg een meermaal daagse dosering nodig is.<sup>5,6,27</sup>

### Conclusie.

Er is geen klinisch relevant verschil in gebruiksgemak tussen febuxostat, allopurinol en benzbromaron. De toediening van alle middelen is eenmaal daags oraal. Bij hoge doseringen van allopurinol is de toediening tweemaal daags.

### 3.d. Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie, uraatafzetting en klachten van jicht heeft febuxostat een vergelijkbaar effect als allopurinol (tot 300 mg) op de verlaging van de serumurinezuur (SU)-concentratie als op de reductie van jichtaanvallen. In tegenstelling tot allopurinol is febuxostat ook toepasbaar bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Een vergelijking tussen febuxostat en benzbromaron, een alternatief voor patiënten die gefaald hebben op het eerstekeus middel allopurinol of

hiermee niet behandeld kunnen worden, is moeilijk omdat hiervoor slechts beperkt klinische studies beschikbaar zijn. Febuxostat wordt goed verdragen en er treden slechts zelden ernstige bijwerkingen op. Allopurinol kent vaker overgevoeligheidsreacties die soms zeer ernstig en zelfs fataal kunnen verlopen. Benzbromaron kent het risico van ernstige hepatotoxiciteit, urinewegstenen en nierkolieken en is uitsluitend geïndiceerd voor toepassing bij patiënten met een overgevoeligheid of contra-indicatie voor allopurinol of bij wie allopurinol onvoldoende resultaat of onaanvaardbare bijwerkingen geeft. Concluderend kan worden gesteld dat febuxostat een gelijke waarde heeft ten opzichte van allopurinol bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie, uraatafzetting en klachten van jicht. Bij de behandeling van chronische hyperurikemie, gepaard met uraatafzetting en klachten van jicht, bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet reageren op behandeling met allopurinol, heeft febuxostat een therapeutische meerwaarde ten opzichte van benzbromaron.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR**

### **4.a. Claim van de fabrikant**

Febuxostat (Adenuric®) is geregistreerd voor de behandeling van hyperurikemie bij patiënten met klachten van jicht (gecompliceerde jicht). Voor de eerstelijnsbehandeling van jicht is in Nederland alleen allopurinol beschikbaar. Voor veel patiënten vormt allopurinol een geschikte behandeling voor de verlaging van de SU (serum urinezuurconcentratie). Bij een deel van de patiënten kunnen de streefwaarden ondanks optimale optitratie met allopurinol niet gehaald worden en bij een ander deel van de patiënten treden (ernstige) overgevoeligheidsreacties op. Bij optreden van de eerste verschijnselen van overgevoeligheid dient de behandeling met allopurinol onmiddellijk gestaakt te worden. Herbehandeling is veelal niet meer mogelijk. In meer dan 90% van de gevallen is een veilige behandeling met febuxostat vervolgens wel mogelijk. Overgevoeligheidsreacties doen zich niet tot nauwelijks voor bij febuxostat. Allopurinol geeft bij nierinsufficiëntie een groter risico op ernstige overgevoeligheidsreacties vanwege accumulatie van het renaal geklaarde oxipurinol. Febuxostat wordt slechts deels renaal geklaard en behoeft daarom geen dosisaanpassingen bij lichte tot matige nierinsufficiëntie. Voor patiënten die niet meer met allopurinol behandeld kunnen worden, is momenteel alleen benzbromaron beschikbaar. In dit dossier wordt opname op bijlage 1B gevraagd van febuxostat (Adenuric®) voor de behandeling van patiënten met chronische hyperurikemie met depositie (jicht) die niet (meer) behandeld kunnen worden met allopurinol (contra-indicaties, overgevoeligheidsreacties of andere ernstige bijwerkingen), of bij wie er onvoldoende effect behaald wordt op verlaging van de urinezuurconcentratie met allopurinol.

#### Claim therapeutische waarde

Wanneer zich met allopurinol overgevoeligheidsreacties of andere ernstige bijwerkingen voordoen, wanneer er contra-indicaties zijn of er onvoldoende effect behaald wordt door verlaging van de urinezuurconcentratie, heeft febuxostat een therapeutische meerwaarde boven benzbromaron vanwege de aangetoonde toepasbaarheid bij allopurinol-allergie en de afwezigheid van het risico op ernstige hepatotoxiciteit. Febuxostat komt ook in aanmerking bij patiënten met nierfunctiestoornissen aangezien dosisaanpassing zoals bij allopurinol niet nodig is. In tegenstelling tot allopurinol wordt febuxostat niet alleen via de nieren uitgescheiden. Febuxostat vormt hiermee het enige alternatief voor de tweedelijnsbehandeling met benzbromaron.

### **4.b. Oordeel WAR over de claim van de fabrikant**

Febuxostat heeft zowel met betrekking tot de primaire uitkomstmaat verlaging van de SU-concentratie < 0,36 mmol/l als met betrekking tot de reductie in de frequentie van jichtaanvallen, een vergelijkbaar effect als allopurinol (tot 300 mg) bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie, uraatafzetting en klachten van jicht. Deze resultaten werden ook gevonden in de subpopulaties van patiënten met nierfunctiestoornissen, terwijl bij deze patiënten allopurinol óf niet toepasbaar is óf de dosis van allopurinol verlaagd moet worden, waardoor het gewenste behandelresultaat met allopurinol niet haalbaar is.

Een vergelijking tussen febuxostat en benzbromaron, een alternatief voor patiënten die gefaald hebben op allopurinol of hiermee niet behandeld kunnen worden, is moeilijk omdat slechts beperkt klinische studies beschikbaar zijn. Op basis van een indirecte vergelijking met kleine studies over benzbromaron lijken zowel febuxostat als benzbromaron het serumurinezuur (SU) in dezelfde mate te verlagen als allopurinol in de juiste dosering. Benzbromaron kent het risico van ernstige hepatotoxiciteit, urinewegstenen en nierkolieken en is uitsluitend geïndiceerd voor toepassing bij patiënten met een overgevoeligheid of contra-indicatie voor allopurinol of bij wie allopurinol onvoldoende werkt of onaantoonbare bijwerkingen heeft. Febuxostat wordt goed verdragen en er treden slechts zelden ernstige bijwerkingen op. In gevallen waar het eerstekeus middel allopurinol niet kan worden toegepast vanwege onvoldoende effectiviteit, contra-indicaties of overgevoeligheidsreacties, is febuxostat een beter alternatief dan benzbromaron, vanwege een gunstiger bijwerkingen profiel.

Bij de behandeling van hyperurikemie bij volwassen patiënten met klachten van gecompliceerde jicht, gepaard met uraatafzettingen, heeft febuxostat in dosering van 80 mg en van 120 mg een therapeutische meerwaarde in vergelijking met benzbromaron bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet meer reageren op behandeling met allopurinol.

#### **4. Afkortingen**

AHS	Allopurinol Hypersensitivity Syndrome
EULAR	European League Against Rheumatism
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
PMS	post marketing surveillance
SmPC	Summary of Product Characteristics
SU	serum urinezuur concentratie

## **6. Literatuur**

1. Janssens HJEM, Lagro HAHM, Van Peet PG et al. Huisarts Wet 2009;52(9):439-53.
2. So, A; Developments in the scientific and clinical understanding of gout. *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10:221.
3. Choi HK, Mount DB, Reginato AM et al. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005; 143:499-516.
4. Concept paper on the need of the guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of gout. EMA/CHMP/937321/2011. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. London. 14 May 2012.
5. Samenvatting van de productkenmerken allopurinol (Sandoz), CBG, september 2012.
6. Samenvatting van de productkenmerken benzbromaron (Desuric®). CBG, 2011.
7. Jansen T, van Roon E, Haagsma C et al; Behandeling bij jicht ondermaats. *Medisch Contact* 29 oktober 2009; 64 nr. 44.
8. Bhansing KJ, van Bon L, Janssen M et al. Gout: a clinical syndrome illustrated and discussed. *Neth J Med.* 2010 Sep;68(9):352-9.
9. Stack AG, Hanley A, Casserly LF et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013. Jul;106(7):647-58. doi: 10.1093/qjmed/hct083. Epub 2013 Apr 5.
10. Lee SJ, Hirsch JD, Terkwit R et al: Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology* 2009;48:582-586.
11. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn Jicht, 2013.
12. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating gout (review). *Cochrane Database of Systematic reviews* 2012, Issue 11.
13. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Standpunt Nederlandse Vereniging voor Reumatologie over febuxostat. Maart 2010.
14. Zhang W, Doherty M, Bardin T et al; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct;65(10):1312-24.
15. Sivera F, Andrés M, Carmona L et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73:328-335. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203325.
16. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
17. Taylor WJ, Schumacher HR, Singh JA et al: Assessment of outcome in clinical trials of gout- a review of current measures. *Rheumatology* 2007; doi: 10.1093.
18. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2450-61.
19. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008 Nov 15;59(11):1540-8.
20. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase ii, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52:916-923.
21. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E et al.; Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study; *Rheumatology* 2009; 48:188-194.
22. Becker MA, Schumacher HA, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12(2):R63.
23. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA et al. Clinical efficacy and safety of successful long term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009; 36:1273-1282.



24. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100- 200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):892-7.
25. Reinders MK, EN van Roon, T L Th A Jansen et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol; *Ann Rheum Dis* 2009;68:51-56.
26. Public Assessment Report Febuxostat (Adenuric®), EMA London 2011.
27. Summary of Product Characteristics Febuxostat (Adenuric®), EMA London 2014.
28. Burns CM, Wortmann RL et al. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet* vol 377 January 8, 2011.
29. Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt BH et al. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III trials. *Clinical Therapeutics* 2010;32:2386-2397.
30. Ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother*. 2002 Jan;36(1):130-47.
31. Chohan S. Safety and Efficacy of Febuxostat Treatment in Subjects with Gout and severe Allopurinol Adverse Reactions. *J Rheumatol* 2011; 38:9.
32. Dubchak N et al. New and improved strategies for the treatment of gout. *Int J of Nephrology and renovascular Disease*. 2010;3 145-166.
33. Grabowski BA, Khosravan R, Vernillet L et al. Metabolism and Excretion of [14C] Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects *J Clin Pharmacol* 2011;51:189-201.
34. Stockert et al.; Allopurinol to febuxostat: How far have we come? *Clin Med Insightstherapeutics* 2010;2.
35. Meyler's Side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Allopurinol: pages 80-83. Aronson JK, Duker MNG, editors. Amsterdam: Elsevier, 15th edition, 2006.
36. <http://www.drugcite.com/?q=uloric>
37. <http://www.drugcite.com/?q=allopurinol&a=&s=>
38. Laine C et al. In the Clinic: Gout. *Annals of Internal Medicine* 2 February 2010
39. Dalbeth N, Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: Walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse event. *Seminars in Dialysis* Vol 20, No 5; 2007: 391-395.
40. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep* 2009 Apr;11(2):135-40.
41. Bijwerkingendatabank Lareb, geraadpleegd in maart 2014.
42. Lee MH, Graham GG, Williams KM et al. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf*. 2008;31(8):643-65.
43. Fleeman N, Pilkington G, Dundar Y et al. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2014 Jun;18(40):1-77.
44. GIP databank. [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl). Geraadpleegd d.d 4 september 2014.
45. Vázquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C et al. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct;60(10):981-3.
46. McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients. *Ann Rheum Dis*. 1981 Jun;40(3):245-9.
47. Ryu HJ, Song R, Kim HW et al. Clinical Risk Factors for Adverse Events in Allopurinol Users. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(2):211-6.
48. Paisansinsup T, Breitenstein MK, Schousboe JT. Association between adverse reactions to allopurinol and exposures to high maintenance doses: implications for management of patients using allopurinol. *J Clin Rheumatol*. 2013 Jun;19(4):180-6.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 27 oktober 2014.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in het hoofdstuk Analgetica, antirheumatica en jichtmiddelen/Middelen bij jicht van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

Bijlage

## Farmacotherapeutisch Kompas

### Kosten

<b>Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)</b>			
	<i>febuxostat 80 of 120 mg [Adenuric®]</i>	<i>allopurinol 300 mg</i>	<i>benzbromaron 100 mg [Desuric®]</i>
prijs* voor 30 tabletten	<b>€ 32,36</b>	<b>€ 1,90</b>	<b>€ 17,14</b>
kosten per 28 dagen	<b>€ 30,20</b>	<b>€ 1,77</b>	<b>€ 16,00</b>

\*Bron: Z-index. [juli 2014]

### **OUDE TEKST**

Bij gecompliceerde jicht is onderhoudsbehandeling met een urinezuurverlagend middel aangewezen. Allopurinol heeft hierbij de voorkeur. Bij contra-indicatie, overgevoeligheid of intolerantie voor allopurinol kan benzbromaron worden voorgeschreven.

### **NIEUWE TEKST**

**FK-advies:** [zie kompas]

### **Vorstel:**

Bij gecompliceerde jicht is onderhoudsbehandeling met een urinezuurverlagend middel aangewezen. Allopurinol heeft hierbij de voorkeur. In gevallen waar allopurinol niet (meer) kan worden toegepast vanwege onvoldoende effectiviteit, contra-indicaties, overgevoeligheidsreacties of andere ernstige bijwerkingen, is febuxostat een beter alternatief dan benzbromaron, vanwege een gunstiger bijwerkingen profiel.

## **Kostenconsequentieraming (KCR) van opname van febuxostat (Adenuric®) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel**

### **1. Inleiding**

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget die ontstaan als febuxostat (Adenuric®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.

Febuxostat (Adenuric®) is geregistreerd voor de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht).

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met allopurinol of benzbromaron. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft vastgesteld dat bij de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting is opgetreden (inclusief ziektegeschiedenis met jicht) febuxostat een gelijke therapeutische waarde heeft als allopurinol, en een therapeutische meerwaarde ten opzichte van benzbromaron bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet reageren op behandeling met allopurinol.

De vergoedingsaanvraag betreft patiënten met chronische hyperurikemie met uraatafzetting (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht) die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet meer reageren op behandeling met allopurinol. Deze kostenconsequentieraming wordt daarom met name gebaseerd op de indicatie waarvoor vergoeding is aangevraagd, namelijk patiënten welke door bijwerkingen of comorbiditeiten niet uitkomen met allopurinol.

De literatuur welke in dit rapport is gebruikt, is gebaseerd op de door de fabrikant aangeleverde stukken. Daarnaast zijn op 4 juli 2014 de NCBI website geraadpleegd, richtlijnen van beroepsgroepen welke online beschikbaar waren, en de GIP databank.

### **2. Uitgangspunten**

#### *Aantal patiënten*

In een systematische review uitgevoerd door Nederlandse experts komt naar voren dat jicht optreedt bij 1 tot 2% van de bevolking.<sup>1</sup> Met een bevolking van 16,8 miljoen inwoners brengt dit de totale jichtpopulatie in Nederland op 168.000 tot 336.000.<sup>2</sup> Niet al deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met allopurinol. Volgens de NHG standaard is levenslange urinezuurverlagende medicatie pas een optie wanneer de patiënt de aanvalsfrequentie onaanvaardbaar vindt (meer dan drie keer per jaar wordt wel als norm genoemd) of wanneer er tophi zijn vastgesteld.<sup>3</sup> De NVR richtlijn is hier minder specifiek in, maar deze beperkt de inzet van urinezuurverlagende behandeling ook tot patiënten met recidiverende jicht of tophi.<sup>4</sup> Het is dus te verwachten dat niet alle patiënten met jicht in aanmerking komen voor urinezuurverlagende behandelingen als allopurinol.

Hoeveel van de patiënten met jicht behandeld worden voor chronische hyperurikemie is af te leiden uit de GIP databank cijfers voor allopurinol. Het aantal gebruikers van allopurinol is gestegen van ongeveer 80.000 gebruikers in 2008 tot 111.000 in 2013. Dit is een toename van 31.000 gebruikers, oftewel ongeveer 7.750 per jaar extra. Omdat de toename volgens de GIP gegevens geleidelijk plaatsvindt, gaat deze KCR ervan uit dat deze trend zich doorzet.

Verder gaat deze KCR er van uit dat gemiddeld 9% van de patiënten bijwerkingen ervaart bij allopurinol behandeling.<sup>6</sup> De Nederlandse vereniging voor Reumatologie heeft een standpunt geschreven over febuxostat.<sup>5</sup> Hierin staat dat ongeveer 5% van alle allopurinolgebruikers dusdanig ernstige bijwerkingen ervaren dat deze leiden tot staken van therapie. De standaard vermeldt verder dat benzbromaron vanwege twijfel omtrent veiligheid met betrekking tot de lever, in 2003 enige tijd van de markt is gehaald, om na krap een jaar weer terug te komen op de markt. Deze twijfels omtrent de veiligheid suggereren terughoudendheid over de inzet van benzbromaron. Volgens de GIP databank gebruikten 6.217 patiënten benzbromaron in 2013.

Deze KCR gaat er van uit dat patiënten die door verminderde toepasbaarheid (bijvoorbeeld door nierinsufficiëntie) overstappen van allopurinol naar febuxostat al zijn meegenomen in de percentages patiënten met bijwerkingen. De reden hiervoor is dat nierinsufficiëntie het risico op bijwerkingen vergroot door ophoping van de afbraakproducten. En dat deze patiënten dus zijn meegenomen in het aantal patiënten dat overstapt vanwege bijwerkingen.

**Tabel 1a: Eerste schatting aantal patiënten met chronische hyperurikemie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met febuxostat.**

	2015	2016	2017
Aantal patiënten dat wordt behandeld met allopurinol	126.000	134.000	142.000
Percentage patiënten dat therapie met allopurinol moet staken vanwege bijwerkingen	5%	5%	5%
Aantal patiënten dat therapie met allopurinol moet staken vanwege bijwerkingen	6.300	6.700	7.100
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor febuxostat in aanmerking komt	<b>6.300</b>	<b>6.700</b>	<b>7.100</b>

#### *Ruimere schatting*

De vergoedingsaanvraag van febuxostat is voor patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met allopurinol. In deze KCR is er voor de minimale schatting van uitgegaan dat dit enkel die patiënten zijn waarbij de behandeling met allopurinol geheel gestaakt wordt. Naast patiënten die behandeling met allopurinol staken, zijn er ook patiënten bij wie bijwerkingen optreden maar die momenteel wel doorgaan met allopurinol behandeling. Dit kan komen door de risico's bij de toepassing van benzbromaron (de risico's zijn ernstige hepatotoxiciteit, urinewegstenen en nierkolieken). We kunnen niet uitsluiten dat een voorschrijver bij een bijwerking van allopurinol gebruik, de patiënt overzet op febuxostat. Daarom is naast een eerste schatting ook een ruimere schatting van het aantal extra te behandelen patiënten gemaakt. Als naast de 5% die in tabel 1 genoemd staat ook de overige patiënten met bijwerkingen door allopurinol gebruik overstappen op febuxostat, dan komt dit neer op 4% (=9%-5%) van 126.000 patiënten die met allopurinol worden behandeld en dit is extra ongeveer 21.000 patiënten in 2017. Het totale aantal van de ruimere schatting is de eerste schatting aangevuld met de extra patiënten.

**Tabel 1b: Schatting van het extra aantal patiënten met chronische hyperurikemie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met febuxostat.**

	2015	2016	2017
Aantal patiënten dat wordt behandeld met allopurinol	126.000	134.000	142.000
Percentage patiënten dat door bijwerkingen zou kunnen overstappen van allopurinol naar febuxostat en geen benzbromaron gebruiken (=9%-5%)	4%	4%	4%
Aantal patiënten dat door bijwerkingen zou kunnen overstappen van allopurinol naar febuxostat en geen benzbromaron gebruiken	5.040	5.360	5.680
Totale aantal patiënten dat jaarlijks extra voor febuxostat in aanmerking komt bij ruimere raming	<b>5.040</b>	<b>5.360</b>	<b>5.680</b>

#### *Substitutie en Marktpenetratie*

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De stijging in het aantal patiënten met allopurinol gebruik, zoals gevonden in de gegevens in de GIP databank, zet zich de komende jaren door.

- Patiënten die momenteel benzbromaron gebruiken zijn vanwege bijwerkingen gestopt met de allopurinol behandeling.
- Deze KCR houdt geen rekening met patiënten die op dit moment geen allopurinol of benzbromaron gebruiken.
- Het merendeel van de patiënten dat benzbromaron gebruikt zal binnen drie jaar overstappen op febuxostat. Deze aanname is gebaseerd op de conclusie in het FT rapport dat febuxostat na falen op allopurinol een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. benzbromaron.
- Patiënten die door verminderde toepasbaarheid (bijvoorbeeld door nierinsufficiëntie) overstappen van allopurinol naar febuxostat zijn al meegenomen in de percentages patiënten met bijwerkingen.
- Een scenario gaat er vanuit dat nagenoeg alle patiënten met bijwerkingen door allopurinol behandeling zullen overstappen op febuxostat.
- De marktpenetratie van febuxostat zal in het eerste jaar 40% zijn, in het tweede jaar 60% en in het derde jaar 80%.
- Aangezien mensen in Nederland steeds ouder worden, en jicht een hogere prevalentie kent bij oudere patiënten, zal in de toekomst het aantal jichtpatiënten toenemen. Hier wordt in deze berekeningen geen rekening mee gehouden.

#### Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering voor febuxostat is eenmaal daags 80 mg.<sup>7</sup> Als de urinezuurwaarde in serum na 2 tot 4 weken >6 mg/dl is, kan toediening van eenmaal daags febuxostat 120 mg worden overwogen. In Nederland is de prijs voor 28 tabletten van 80 mg gelijk aan de prijs van 28 tabletten van 120 mg. De prijs is voor beide doseringen € 30,20.

Deze KCR gaat uit van een chronische aandoening waarbij de behandeling het hele jaar duurt.

Therapietrouw kan lager liggen dan 100%, maar hier wordt geen rekening mee gehouden in deze KCR.

Dit omdat de voorschriften van de patiënten die momenteel benzbromaron gebruiken uitgangspunt vormen, en de geneesmiddelen zijn afgehaald bij de apotheek. Geringere therapietrouw heeft daarom geen vermindering van de farmaciekosten tot gevolg. Verder is de dagelijkse dosering benzbromaron volgens de WHO DDD 0,1 gram per dag en die van allopurinol is volgens de WHO DDD 0,4 gram per dag.

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van febuxostat en benzbromaron en allopurinol bij chronische hyperurikemie**

	<i>Febuxostat</i>	<i>benzbromaron</i>	<i>allopurinol</i>
Dagelijkse dosering*			
Aantal tabletten /dag	1	1	1x 0,1 g, 1x 0,3 g
X tabletten	28	30	2x 30
Inkoopkosten per x tabletten (A.I.P.)	€ 30,20	€ 17,14	€ 1,04 + € 1,89
Kosten per tablet	€ 1,08	€ 0,57	€ 0,10 voor 2 tabletten
Aantal tabletten per jaar	365	365	365
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€ 394</b>	<b>€ 208,05</b>	<b>€ 36,5**</b>

\* gebaseerd op de DDD van de WHO

\*\* uit gegevens van de GIP databank blijkt dat de gemiddelde dagdosering in Nederland hoger ligt dan dat de WHO aangeeft. De kosten per patiënt zijn hierdoor € 55,-

### 3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer febuxostat aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting is opgetreden. In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Er is een minimale schatting gemaakt, en een realistischere ruimere schatting waarbij extra patiënten zijn meegenomen. Hier blijkt uit dat bij een ruimere en meer realistische schatting, de totale kosten geraamd worden op € 7 miljoen (=€ 1 + € 6) voor het derde kalenderjaar dat febuxostat vergoed wordt.

In deze KCR is enkel uitgegaan van de voor vergoeding beperkte indicatie (patiënten die bijwerkingen ervaren met allopurinol behandeling). Als de inzet van febuxostat zich niet beperkt tot de voor vergoeding aangevraagde indicatie, maar de geregistreerde indicatie volgt dan kan de totale budgetimpact verder oplopen. Als de helft van de patiënten die momenteel allopurinol gebruikt overstapt op febuxostat, dan zouden de totale kosten kunnen oplopen tot 24 miljoen euro (zie tabellen 3).

**Tabel 3: Drie schattingen van de totale kosten van de toevoeging van febuxostat aan het behandelarsenaal.**

Minimale schatting (5%)			Totale kosten per patiënt per jaar		Besparingen door substitutie	
Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	febuxostat (€ 394,-)	benzbromaron* (€208,-)	Totale kosten per jaar	
2015	40%	6.300	€ 992.880	€ 524.160	€ 468.720	
2016	60%	6.700	€ 1.583.880	€ 836.160	€ 747.720	
2017	80%	7.100	€ 2.237.920	€ 1.181.440	<b>€ 1.056.480</b>	
Additionele patiënten (4%)			Totale kosten per patiënt per jaar		Besparingen door substitutie	
Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	febuxostat (€ 394,-)	allopurinol (€ 55,-)	Totale kosten per jaar	
2015	40%	5.040	€ 794.304	€ 73.584	€ 683.424	
2016	60%	5.360	€ 1.267.104	€ 117.384	€ 1.090.224	
2017	80%	5.680	€ 1.790.336	€ 165.856	€ 1.540.416	
Realistische schatting (9%)			Totale kosten per patiënt per jaar		Besparingen door substitutie	
Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	febuxostat (€ 394,-)	benzbromaron & allopurinol	Totale kosten per jaar	
2015	40%	11.340	€ 1.787.184	€ 597.744	€ 1.189.440	
2016	60%	12.060	€ 2.850.984	€ 953.544	€ 1.897.440	
2017	80%	12.780	€ 4.028.256	€ 1.347.296	<b>€ 2.680.960</b>	
Maximale schatting (geregistreerde indicatie)			Totale kosten per patiënt per jaar		Besparingen door substitutie	
Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	febuxostat (€ 394,-)	allopurinol (€ 55,-)	Totale kosten per jaar	
2015	12,50%	126.000	€ 6.205.500	€ 866.250	€ 5.339.250	
2016	25%	134.000	€ 13.199.000	€ 1.842.500	€ 11.356.500	
2017	50%	142.000	€ 27.974.000	€ 3.905.000	<b>€ 24.069.000</b>	

#### 4. Conclusies

Rekening houdend met de therapeutische meerwaarde voor patiënten die niet uitkomen met de toepassing van allopurinol en een marktpenetratie van 80% zal opname op lijst 1B van het GVS van febuxostat (Adenuric®) bij chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met, of niet meer reageren op behandeling met allopurinol gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van minimaal € 1 miljoen bij zeer beperkte inzet en ongeveer € 1,6 miljoen extra als febuxostat iets ruimer wordt ingezet. Samengenomen komt deze kostenconsequentieraming hiermee in 2017 uit op ongeveer € 2,6 miljoen. Deze € 2,6 miljoen is gebaseerd op de totale kosten voor febuxostat minus de substitutiekosten. Als geen rekening zou worden gehouden met substitutie komen de totale kosten van febuxostat uit op zo'n 4 miljoen Euro. Dit zou in de toekomst hoger kunnen liggen als rekening wordt gehouden met de steeds ouder wordende populatie en daarmee de toename van het aantal jichtpatiënten. Verder is in deze KCR uitgegaan van de voor vergoeding aangevraagde indicatie. Als de inzet van febuxostat zich niet beperkt tot de voor vergoeding aangevraagde indicatie, maar de geregistreerde indicatie dan kan de totale budgetimpact verder oplopen. Bij een marktpenetratie van de helft van de markt voor allopurinol, zouden de totale kosten kunnen oplopen tot 24 miljoen Euro.

#### 5. Referenties

1. Wijnands JM, Boonen A, Arts IC, et al. Curr Rheumatol Rep. 2011 Apr;13(2):167-74.

2014087070 febuxostat (Adenuric®)

2. Website CBS, geraadpleegd op 4 juli 2014.
3. NHG standaard Artritis Janssens HJEM, Lagro HAHM, Van Peet PG, et al. Huisarts Wet 2009;52(9):439-53.
4. NVR richtlijn jicht, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie 2013.
5. Standpunt Nederlandse Vereniging voor Reumatologie over febuxostat. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie maart 2010.
6. Fleeman N., Pilkington G., Dundar Y., et al. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. NHS 2014; 18(40) DOI 10.3310/hta18400.
7. [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=M04AA03&showdescription=yes](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=M04AA03&showdescription=yes)
8. <http://www.gipdatabank.nl/>

## **Passage uit het verslag van de WAR-CG vergadering van 28 juli 2014 over febuxostat (Adenuric®)**

### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Febuxostat wordt ingezet bij de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht). Eerder heeft de fabrikant afgezien van indiening van het dossier vanwege het risico van mogelijke clustering en in het verlengde hiervan mogelijke ongunstige financiële gevolgen.

De eerstelijnsbehandeling van jicht in Nederland bestaat uit allopurinol. Bij een deel van de patiënten kan de urinezuur-concentratie onvoldoende worden verlaagd met allopurinol. Bij een ander deel van de patiënten treden (ernstige) overgevoelighedsreacties op. Voor patiënten die niet meer met allopurinol behandeld kunnen worden, is momenteel alleen benzbromaron als verzekerde zorg beschikbaar. Benzbromaron kent het risico van ernstige hepatotoxiciteit, urinewegstenen en nierkolieken en is uitsluitend geïndiceerd voor toepassing bij patiënten met een overgevoeligheid of contra-indicatie voor allopurinol. VWS heeft daarom, op verzoek van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, de fabrikant gevraagd om alsnog een dossier voor febuxostat in te dienen.

### FT-rapport

#### *Discussie*

De WAR onderschrijft de conclusies in het FT-rapport. Het Zorginstituut vindt de mate waarin febuxostat zal worden voorgeschreven een dilemma, wanneer het in het verzekerde pakket komt. Het is niet de bedoeling dat patiënten die nu allopurinol krijgen voorgeschreven, dan zonder noodzaak met febuxostat worden behandeld. In de KCR is hier bij de berekening van de marktpenetratie geen rekening mee gehouden. Een WAR-lid heeft berekend dat het febuxostat gebruik zou kunnen oplopen tot 15 tot 20% van de huidige patiëntenpopulatie die op allopurinol staat. Een oplossing zou zijn om aan VWS te adviseren de beroepsgroep te vragen voor febuxostat een behandelprotocol op te stellen.

Op de eerste pagina van het FT-rapport wordt de conclusie gewijzigd in 'Bij de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting is opgetreden (inclusief ziektegeschiedenis met jicht), heeft febuxostat een gelijke therapeutische waarde als allopurinol en een therapeutische meerwaarde bij patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met benzbromaron, of niet reageren op behandeling met allopurinol.'

In tabel 3 staan de Effecten van febuxostat vs. allopurinol bij de behandeling van volwassen patiënten met hyperurikemie en klachten van jicht in RCT's na 8, 26 en 52 wkn. Een WAR-lid merkt op dat in de tabel drie afzonderlijke tijdstippen zijn getoetst, waarbij geen correctie is toegepast voor de meervoudige toetsing. Dit zou eigenlijk moeten worden gecorrigeerd door een ander betrouwbaarheidsinterval toe te passen

### Inleiding

De fabrikant heeft een KCR ingediend met € 1,5 miljoen meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Hiermee blijft de fabrikant onder de drempelwaarde om een FE-dossier in te moeten dienen. De fabrikant heeft zijn berekeningen gebaseerd op het feit dat 30% van de patiënten, die nu benzbromaron gebruiken, overgaan op febuxostat.

### KCR

#### *Discussie*

Bij de berekening van de marktpenetratie zijn niet de patiënten meegenomen die niet uitkomen met allopurinol en de behandeling staken. Dit zijn de patiënten die op dit moment geen behandeling ondergaan en bedraagt 60-70% van de patiënten die jicht hebben. Een WAR-lid geeft aan dat in de praktijk patiënten met jicht behandeld worden met allopurinol, wanneer zij meer dan drie jichtaanvallen per jaar hebben.



De andere vraag die aan de WAR is voorgelegd, is of zij verwacht dat patiënten alleen op febuxostat overgaan, wanneer zij niet uitkomen met allopurinol vanwege de bijwerkingen. Een WAR-lid verwacht dat vanwege de bijwerkingen, die ook febuxostat geeft, zorgvuldig en terughoudend wordt omgegaan met het voorschrijven van dit middel.

In het FT-rapport staat dat de tweede vergelijkende behandeling geldt voor patiënten, die onvoldoende effect behalen met uitsluitend allopurinol en bij wie daarom benzbromaron wordt toegevoegd. Een WAR-lid merkt op dat in de KCR geen patiënten zijn meegenomen, die de combinatie allopurinol en benzbromaron gebruiken. Terwijl dit in het FT-rapport wel als een mogelijke vergelijking wordt gezien. Dit zou ook in de kosten moeten worden meegenomen. Het Zorginstituut zoekt uit of dit effect heeft op de berekening van de KCR.

In plaats van de term 'niet gepast gebruik' wordt 'een ruimere schatting' in het rapport gebruikt.

Het Zorginstituut geeft een aanvullend advies op het rapport voor VWS waarin de WAR een risico ziet dat het middel op ruimere schaal wordt voorgeschreven en de € 2,5 miljoen wordt overschreden. Het Zorginstituut stelt voor om door de beroepsgroep een behandelprotocol op te laten stellen. Het middel wordt behalve door reumatologen straks ook voorgeschreven door huisartsen, tenzij dit als ongewenst wordt gezien en via bijlage 2 voorwaarden verder wordt ingeperkt.

#### FT-rapport

##### *Besluit*

Het concept oordeel van de WAR is dat rekening houdend met de therapeutische meerwaarde voor patiënten die niet uitkomen met allopurinol een marktpenetratie van 80% in deze categorie waarschijnlijk is. Gezien het specifieke verzoek van VWS zal opname op lijst 1B van het GVS van febuxostat (Adenuric®) waarschijnlijk gepaard gaan met bijlage 2 voorwaarden en eventueel een convenant met de beroepsgroep. Daarin zal het Zorginstituut in ieder geval bij de beschrijving van de geïndiceerde patiëntenpopulatie vermelden dat het gaat om uitsluitend die patiënten die niet (meer) behandeld kunnen worden met allopurinol, of hierop niet meer reageren. Bij deze patiënten moet ook uraatafzetting al hebben plaatsgevonden.

#### KCR

##### *Besluit*

De WAR schat in dat opname gepaard zal gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 7 miljoen. In de concept-KCR werd gesproken van niet-gepast gebruik, dit wordt vervangen door de term 'ruimere inzet'. De WAR constateert dat de meest realistische verwachting is dat de 2,5 miljoen grens wordt overschreden. De eventuele gevolgen hiervan voor een farmaco-economische rapportage zullen ook met VWS besproken worden.