



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Ministerie voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2018056149

Datum 4 december 2018
Betreft Lesinurad (Zurampic®) voor de behandeling van jicht

Zorginstituut Nederland

Zorg II
Hart, Vaat & Longen

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)6 150 485 68

Onze referentie

2018056149

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 10 april 2018 (CIBG-18-06116) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of lesinurad (Zurampic®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Lesinurad (Zurampic®), in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer (allopurinol of febuxostat), is geïndiceerd bij volwassenen voor de aanvullende behandeling van hyperurikemie bij patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met een geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen.

Lesinurad is beschikbaar als 200 mg filmomhulde tablet. De aanbevolen dosering is 200 mg eenmaal daags in de ochtend.

Uitkomst beoordeling

Uit de overwegingen in het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport komt naar voren dat patiënten in de lesinurad+allopurinol studies en lesinurad+febuxostat studie niet werden behandeld volgens de Nederlandse richtlijnen, aangezien de patiënten zijn behandeld met een te lage dosering allopurinol monotherapie of febuxostat monotherapie alvorens lesinurad aan de behandeling werd toegevoegd. Een niet-vooraf-gedefinieerde subgroepanalyse bij patiënten die werden behandeld met een adequate allopurinoldosering >300 mg/dag was van te kleine omvang om harde uitspraken te kunnen doen over de effecten van toevoeging van lesinurad.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat lesinurad als aanvullende behandeling bij volwassen patiënten met jicht een therapeutische minderwaarde heeft vanwege onvoldoende gegevens over de effectiviteit bij patiënten die volgens de Nederlandse richtlijnen een adequate dosis xanthine-oxidaseremmer hebben ontvangen.

Advies

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseert het Zorginstituut u om lesinurad niet op te nemen in het GVS.

Voorwaardelijke toelating?

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het verzekerde pakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel kan zijn van het verzekerde pakket.

Aan de hand van de criteria voor voorwaardelijke toelating –voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn– zijn wij nagegaan of deze interventie een mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.¹

Het Zorginstituut acht lesinurad geen geschikte kandidaat voor een voorwaardelijke toelating en wel om de volgende redenen. Het middel wordt gegeven voor een aandoening waarvoor al behandelopties beschikbaar zijn. Op basis van de nu beschikbare studies zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat lesinurad als aanvullende behandeling effectief is bij jichtpatiënten die volgens de Nederlandse richtlijnen een adequate dosis xanthine-oxidaseremmer hebben ontvangen.

Toekomstige ontwikkelingen

Het Zorginstituut is uiteraard bereid om de pakketwaardigheid van lesinurad opnieuw te overwegen wanneer niet eerder door het Zorginstituut beoordeelde aanvullende onderzoeksgegevens leiden tot wetenschappelijke publicaties.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Hart, Vaat & Longen

Datum
4 december 2018

Onze referentie
2018056149

¹ De criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website www.zorginstituutnederland.nl.



Farmacotherapeutisch rapport lesinurad
(Zurampic®), in combinatie met een
xanthine-oxidaseremmer, voor de
aanvullende behandeling van hyperurikemie
bij volwassen patiënten met jicht (met of
zonder tofi)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 1 november 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017033457
Volgnummer	2018007363
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris ppasman@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. F. van Heesch
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Interne Geneeskunde

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1	Inleiding 7
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 10
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13
2.1	Zoekstrategie 13
2.2	Databases & websites 13
2.3	Selectiecriteria 13
3	Resultaten 15
3.1	Resultaten literatuursearch 15
3.2	Evidentie 15
3.3	Ervaring 25
3.4	Toepasbaarheid 25
3.5	Gebruiksgemak 26
3.6	Eindconclusie therapeutische waarde 27
4	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 30
4.1	Oud advies 30
4.2	Nieuw advies 30
5	Literatuur 32
Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 34	
Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 36	
Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 38	
Bijlage 4: Risk of bias tabel 40	

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van lesinurad (Zurampic®) in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer voor de aanvullende behandeling van hyperurikemie bij volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met *een geschikte dosis* xanthine-oxidaseremmer alleen. Geregistreerde xanthine-oxidaseremmers zijn allopurinol en febuxostat. De vergelijkende behandelingen zijn benzbromaron en/of febuxostat.

Patiënten in de lesinurad+allopurinol trials (>90%) en lesinurad+febuxostat trial (100%) werden *niet* behandeld volgens de Nederlandse richtlijnen, aangezien de patiënten zijn behandeld met een te lage dosering allopurinol monotherapie of febuxostat monotherapie alvorens lesinurad aan de behandeling werd toegevoegd. Een niet-gepre-definieerde subgroepanalyse bij patiënten die werden behandeld met een adequate allopurinoldosering >300 mg/dag is van te kleine omvang om harde uitspraken over de serumurinezuur-verlagende effecten van lesinurad als toevoeging aan een *adequate dosis* allopurinol te kunnen doen. Daarbij weten we niet hoe toevoeging van lesinurad de jichtaanvalsfrequentie in deze subgroep beïnvloedt. We concluderen dat lesinurad als aanvullende behandeling bij volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet was bereikt met een geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen, een *therapeutische minderwaarde* heeft vanwege onvoldoende gegevens over de effectiviteit bij patiënten die volgens de Nederlandse richtlijnen een adequate dosis xanthine-oxidaseremmer hebben ontvangen.

De meest gemelde ongunstige effecten tijdens behandeling met 200 mg lesinurad zijn influenza, gastro-oesofageale refluxziekte, hoofdpijn en verhoogde creatinewaarde in het bloed. De ernstige bijwerkingen nierfalen, nierinsufficiëntie en nefrolithiase zijn soms voorgekomen. Een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire ongunstige effecten lijkt onwaarschijnlijk, maar wordt nader onderzocht. Het potentieel verhoogde risico op hyperuricosurie, de mogelijke schadelijke gevolgen daarvan voor de nieren, en het eventueel verhoogde risico op cardiovasculaire ongunstige effecten zijn goed te managen als de behandelvoorwaarden in de SmPC worden opgevolgd. Er is geen subgroepinformatie gepresenteerd over de ongunstige effecten bij patiënten die een *adequate dosering* allopurinol monotherapie of febuxostat monotherapie ontvingen alvorens lesinurad aan de behandeling werd toegevoegd.

Vanwege de therapeutische minderwaarde zijn de indirecte vergelijkingen met de vergelijkende behandelingen benzbromaron en/of febuxostat niet meer relevant.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 29 oktober 2018 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport lesinurad (Zurampic®), in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer, voor de aanvullende behandeling van hyperurikemie bij volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi) | 1 november 2018

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Een jichtaanval ontstaat doordat urinezuurkristallen neerslaan in het gewricht. Urinezuurkristallen die neerslaan in gewrichten brengen een inflammatoire ketenreactie op gang. Een jichtaanval kan één tot drie weken duren, waarna volledig herstel optreedt. Hoe en waarom de urinezuurkristallen in bepaalde gewrichten terechtkomen, is grotendeels onbekend.¹

Bij meer dan 90% van de patiënten manifesteert een jichtartritis zich als een acute mono-artritis met klassieke ontstekings symptomen. Bij 50 tot 70% van de patiënten gaat het om een ontsteking van het basisgewricht van de grote teen (podagra). Minder frequent (5 tot 10%) uit de ziekte zich door de vorming van extra-articulaire kristaldepots, meestal onderhuids (tofi). Voorkeurslocaties voor tofi zijn de vingers en tenen, de oorschelp, de ulnaire zijde van de onderarm of achillespees en in en rond de bursae olecrani of prepatellaris.¹

Bij tweederde van de mensen met jicht gaat een eerste aanval van jicht over in een chronische vorm. Bij chronische jicht komen de ontstekingen vaker voor en in meerdere gewrichten.^{2,3}

In veruit de meeste gevallen hebben patiënten met een jichtartritis een verhoogd urinezuurgehalte in het bloed (hyperurikemie: urinezuur >0,35 mmol/L volgens het NHG¹ en $\geq 0,36$ mmol/L volgens de NVR⁴).¹ Dit kan komen doordat er te veel urinezuur wordt gevormd, te weinig door de nieren wordt afgevoerd, of – meestal – door een combinatie van beiden.⁴ De meeste mensen met hyperurikemie (prevalentie: 5-21%) krijgen echter nooit een klinische jichtartritis (prevalentie: 1-2%). Verhoogde urinezuurgehaltes komen onder verschillende fysiologische en pathologische condities voor op basis van een veranderende balans van de productie en uitscheiding.¹

Mogelijke risicofactoren voor een jichtaanval zijn:

- Jicht in de familie;
- Overmatig alcoholgebruik;
- Purinerijke voeding (rood vlees, schelpdieren, orgaanvlees en peulvruchten), waardoor veel urinezuur gevormd wordt;
- Overgewicht;
- Verminderde nierfunctie, waardoor urinezuur te weinig wordt afgevoerd;
- Medicijnen (bijvoorbeeld gebruik van plaspillen (afvoer verslechterd) of chemotherapie bij bepaalde vormen van kanker (aanmaak urinezuur neemt toe)).^{2,3}

1.1.2 Symptomen

Het belangrijkste symptoom van jicht is een plotseling optredende pijnlijke ontsteking van een of meerdere gewrichten. Een aangedaan gewricht is vaak rood en opgezwollen, voelt warm aan en is erg gevoelig. Een ander symptoom van jicht is het ontstaan van tofi.^{2,3}

Meer dan 50% van alle patiënten met een jichtartritis heeft ook hypertensie, circa 30% heeft cardiovasculaire ziekten en ongeveer 25% heeft een verminderde

nierfunctie (eGFR <60 ml/min/1,73 m²).¹

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De prevalentie van jicht is 1 tot 2%. De hoogste prevalentie wordt gezien in de leeftijdsgroep van 75-84 jaar (4%). Jicht is daarmee de meest voorkomende vorm van artritis bij ouderen. Epidemiologische studies uit welvarende landen geven aan dat de prevalentie van jicht toeneemt. De voornaamste oorzaken zijn de vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht.⁴

1.1.4 *Ernst*

Een acute jichtartritis behoort tot de meest pijnlijke aandoeningen. Hoewel aanvallen in principe vanzelf overgaan, is de ernst van de pijn een ernstige inbreuk op de gezondheid van de patiënt en is functioneren tijdens een aanval nagenoeg onmogelijk.⁴

Op dit moment is het niet duidelijk hoeveel aanvallen patiënten met jicht gemiddeld per jaar hebben. Dit komt doordat jichtaanvallen moeilijk te meten zijn en standaardisering van eindpunten nog te weinig toegepast wordt. Het aantal patiënten met één of meer jichtaanvallen per jaar varieert in verschillende onderzoeken van 11 tot 68%.⁵

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Medicamenteuze urinezuurverlagende behandelingen bij jicht zijn beschreven door het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG)¹, de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)⁴ en het Farmacotherapeutisch Kompas (FK)⁶.

Urinezuurverlagende therapie bij Jicht

De NHG Standaard Artritis (2017)¹ beveelt allopurinol aan als eerste keus middel (100-900 mg/dag). De referentiewaarde is een serumurinezuurwaarde <0,35 mmol/l (6 mg/dl). Het NHG geeft aan te starten met 100 mg allopurinol per dag en vervolgens de dosis te verhogen in stappen van 100 mg per vier weken, ook bij een verminderde nierfunctie. Meestal is één dosis van 300 mg per dag voldoende. Als het effect uitblijft kan de allopurinoldosis bij patiënten zonder nierfunctiestoornissen verder worden opgevoerd naar maximaal 900 mg per dag. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 10 tot 30 ml/min/1,73 m²) dient de huisarts te overleggen met de nefroloog over een eventuele ophoging van de dosering boven de 300 mg per dag. Bij onvoldoende effect of bij ernstige (huid)bijwerkingen van allopurinol adviseert de NHG Standaard behandeling met benzbromaron of febuxostat voor te schrijven of de patiënt door te verwijzen naar de reumatoloog. Vanwege gebrek aan ervaring van de huisarts met deze middelen, bewerkelijke controles vanwege gezondheidsrisico's en uit oogpunt van kosteneffectiviteit ligt doorverwijzen voor de hand.

In de Richtlijn Jicht van de NVR (2013)⁴ is allopurinol (100-900 mg/dag) het eerste keus middel. De serumurinezuurstreefwaarde is <0,36 mmol/l (6 mg/dl). Volgens de NVR kampt het merendeel van de jichtpatiënten die zich presenteert bij de reumatoloog met complexe jicht. Bij complexe jicht, dan wel tofeuze jicht kan initieel worden overwogen om een lagere streefwaarde van <0,30 mmol/l (<5 mg/dl) te hanteren om tofi of andere urinezuurdepots sneller te laten verdwijnen. De NVR geeft aan te starten met 100 mg allopurinol per dag of 50 mg per dag bij een nierfunctiestoornis met eGFR <30 ml/min/1,73 m². Vervolgens kan de dosering elke twee tot vijf weken geleidelijk worden verhoogd tot boven 300 mg per dag (max. 900 mg/dag) totdat het serumurinezuur onder de streefwaarde is, dit kan ook bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Tweede keus, zijn, afhankelijk van de patiëntkenmerken, benzbromaron (100-300 mg/dag, eventueel in combinatie met allopurinol bij onvoldoende effectiviteit in de maximaal getolereerde dosering van

allopurinol), febuxostat (80-120 mg/dag, indien contra-indicatie voor benzbromaron) of probenecide (te importeren vanuit het buitenland). Derde keus is pegloticase. Dit middel is echter niet langer toegelaten tot de markt. N.B. ten tijde van de Richtlijn Jicht, was er nog geen advies over de vergoeding van febuxostat gepubliceerd.

Het FK (2018)⁶ stelt dat allopurinol (100-900 mg/dag) eerste keus is en dat bij onvoldoende effect van allopurinol of onaanvaardbare bijwerkingen en aantoonbare uraatafzetting febuxostat (80-120 mg/dag) als tweede keus in aanmerking komt. Derde keus is benzbromaron (50-200 mg/dag, maximaal 300 mg/dag).

Conclusie

De NHG Standaard, de NVR Richtlijn en het Farmacotherapeutisch Kompas wijzen allen de *xanthine-oxidaseremmer* allopurinol aan als eerste keus en de *xanthine-oxidaseremmer* febuxostat als tweede keus voor de behandeling van hyperurikemie bij patiënten met jicht. De bronnen divergeren in hun plaatsbepaling van het *uricosuricum* benzbromaron (eventueel toegevoegd aan allopurinol) [naast febuxostat (tweede keus) of na febuxostat (derde keus)]. Daarnaast opteert de NVR Richtlijn het *uricosuricum* probenecide te importeren vanuit het buitenland als tweede keus behandeling naast febuxostat en benzbromaron.

Kortom, als patiënten niet uitkomen met een geschikte dosis van de xanthine-oxidaseremmer allopurinol dan is febuxostat of benzbromaron (+ allopurinol) de standaardbehandeling. Als patiënten niet uitkomen met een geschikte dosis van de xanthine-oxidaseremmer febuxostat dan is benzbromaron de standaardbehandeling.

1.1.6 *Lesinurad (Zurampic®), 200 mg filmomhulde tablet*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Lesinurad (Zurampic®), in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer, is geïndiceerd bij volwassenen voor de aanvullende behandeling van hyperurikemie bij patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met een geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen.⁷

1.1.6.2 Dosering

De aanbevolen dosis van lesinurad is 200 mg eenmaal daags in de ochtend. Dit is tevens de maximale dosis.⁷

Lesinurad-tabletten moeten gelijktijdig worden ingenomen met de ochtenddosis van een xanthineoxidaseremmer, zoals allopurinol of febuxostat. Indien de behandeling met de xanthine-oxidaseremmer wordt onderbroken, dient ook de toediening van lesinurad te worden onderbroken.⁷

Het is aanbevolen om bij het opstarten van de behandeling gedurende minstens 5 maanden een profylactische behandeling met colchicine of NSAID's tegen jichtaanvallen te geven.⁷

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Lesinurad is een selectieve reabsorptieremmer van urinezuur die de urinezuurtransporter URAT1 remt. URAT1 is verantwoordelijk voor het grootste deel van de reabsorptie van gefilterd urinezuur uit het lumen van de niertubuli. Door URAT1 te remmen, verhoogt lesinurad de uitscheiding van urinezuur, waardoor het serumurinezuur daalt. Lesinurad remt tevens OAT4, een urinezuurtransporter die betrokken is bij door diuretica geïnduceerde hyperurikemie.⁷

Lesinurad moet gecombineerd worden met een xanthine-oxidaseremmer. Daar waar lesinurad de uitscheiding van urinezuur verhoogt, verlagen xanthine-

oxidaseremmers de productie van urinezuur.⁷

1.1.6.4 Bijzonderheden

Febuxostat, waar lesinurad mee te combineren is, wordt in Nederland uitsluitend vergoed indien een verzekerde niet (meer) behandeld kan worden met, of niet reageert op behandeling met allopurinol, en waarbij tevens aantoonbaar sprake is van uraatafzetting (Bijlage 2 voorwaarde).⁶

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van lesinurad (Zurampic®) in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer voor de aanvullende behandeling van hyperurikemie bij volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met een geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen vergeleken met de standaardbehandeling voor deze indicatie?

Omdat lesinurad zowel te combineren is met de xanthine-oxidaseremmer allopurinol (eerste keusmiddel) als met de xanthine-oxidaseremmer febuxostat (tweede keusmiddel), schrijven we hieronder per combinatiebehandeling de verschillende onderdelen van de PICO uit.

1.2.2 *Patiënten*

1. Volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde niet was bereikt met een geschikte dosis allopurinol alleen;
2. Volwassen patiënten met jicht en tofi, bij wie de urinezuurstreefwaarde niet was bereikt met (een geschikte dosis allopurinol alleen én) een geschikte dosis febuxostat alleen.

1.2.3 *Interventie*

2. Lesinurad (Zurampic®) in combinatie met allopurinol.
3. Lesinurad (Zurampic®) in combinatie met febuxostat.

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

1. Febuxostat en benzbromaron (+ allopurinol).^{1,4,6}
2. Benzbromaron.^{4,6}

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

1.2.5.1 Serumurinezuurconcentratie

Het uiteindelijke doel van urinezuurverlagende behandeling is: jichtaanvallen voorkomen, tofi laten verdwijnen of verminderen, verdere gewrichtsschade verminderen en nefrologische en urologische complicaties tegengaan. Serumurinezuurconcentratie is dus een surrogaatmarker voor effectiviteit van de jichtbehandeling.⁴

Stijging van het urinezuurgehalte is sterk geassocieerd met jichtartritis, maar hyperurikemie (serumurinezuurwaarde >0,35 mmol/l (>6 mg/dl)) zonder jichtartritis komt, met een prevalentie van 5 tot 21% in de open populatie, veel vaker voor. Er bestaat echter een positieve correlatie tussen de hoogte van het urinezuurgehalte en de incidentie van klinische jicht (zie **tabel 1**).¹ Het is dus aannemelijk dat een voldoende verlaging van het serumurinezuur in directe relatie staat tot een verminderde incidentie van recidiverende jichtaanvallen en een vermindering van het aantal tofi.¹ Er ontbreekt echter nog steeds eenduidig bewijs voor de noodzaak van verlagen van serumurinezuurspiegels tot een bepaald niveau (beneden 0,35 mmol/l of 0,30 mmol/l) om jichtaanvallen volledig te voorkomen of in

aantal te verminderen, eventuele jichttofi te doen verdwijnen of (zeldzaam voorkomende) gewrichtschade te vermijden.^{1,8}

Tabel 1: Correlatie tussen de hoogte van het urinezuurgehalte en de incidentie van klinische jicht¹

Gemiddeld urinezuurgehalte	Incidentie jichtartritis
>0,53 mmol/l	5%
0,42-0,53 mmol/l	0,5%
<0,42 mmol/l	0,1%

Aangezien de (internationale) aanbevelingen zijn om te doseren op geleide van het serumurinezuur, vindt de NVR de serumurinezuurconcentratie een belangrijke uitkomstmaat.⁴ Bij de beoordeling van febuxostat in 2014 nam het Zorginstituut de serumurinezuurconcentratie mee als primaire uitkomstmaat. Bovendien is lesinurad geregistreerd voor de behandeling van *hyperurikemie* bij patiënten met jicht.⁷ Dit alles overwegende, kiezen we ervoor de serumurinezuurconcentratie – de primaire uitkomstmaat van de registratiestudies van lesinurad – mee te nemen als cruciale uitkomstmaat in de Grade-beoordeling.

Klinische relevantiegrens: Volgens de richtlijn van de NVR is er bij een serumurinezuurwaarde <0,36 mmol/l (<6 mg/dl) meestal sprake van adequate urinezuurverlagende therapie en is de kans op een recidief sterk afgenomen. De serumurinezuurconcentratie dient daarom beneden het verzadigingsniveau van 0,36 mmol/l te blijven (<6 mg/dl).⁴ Bij ernstige jicht kan initieel worden overwogen om een lagere streefwaarde van <0,30 mmol/l (<5 mg/dl) te hanteren om tofi of andere urinezuurdepots sneller te laten verdwijnen.⁴ Het NHG hanteert een streefwaarde van 0,35 mmol/l of lager ($\leq 6,0$ mg/dl).¹

1.2.5.2

Jichtaanvalsfrequentie

Aangezien pijnlijke jichtaanvallen voorkomen één van de uiteindelijke doelen van urinezuurverlagende behandeling is, beschouwen we jichtaanvalsfrequentie als cruciale uitkomstmaat.⁴ Echter, de resultaten op deze uitkomstmaat in de gepubliceerde klinische trials zijn vaak gebaseerd op de inschatting van de individuele arts-onderzoekers, en deze uitkomstmaat is dus niet gevalideerd.⁵ Ook wordt hierbij vaak gebruik gemaakt van door de patiënt zelf gerapporteerde jichtaanvallen (*Patient Reported Outcomes*). De definitie van een jichtaanval is hierbij dus relevant.

Klinische relevantiegrens: Op dit moment is niet duidelijk hoeveel aanvallen patiënten met jicht gemiddeld hebben. Dit komt doordat jichtaanvallen moeilijk te meten zijn en standaardisering van eindpunten nog te weinig toegepast wordt.⁵ Volgens de richtlijn Jicht van de NVR zijn patiënten geïndiceerd voor urinezuurverlagende behandeling indien er sprake is van:

- een jichtaanvalsfrequentie ≥ 2 maal per jaar;
- tofeuze jicht, of;
- uraat urolithiasis in de voorgeschiedenis.

Volgens de NHG Standaard Artritis is langdurige urinezuurverlagende therapie een optie wanneer:

- een patiënt met een recidiverende jichtartritis en een verhoogd urinezuurgehalte de aanvalsfrequentie onaanvaardbaar vindt (meer dan drie keer per jaar wordt als norm genoemd), of;
- wanneer bij de patiënt tofi aanwezig zijn.

Het bereiken van een jichtaanvalsfrequentie <2 maal per jaar acht het Zorginstituut daarom klinisch relevant.

1.2.5.3

Ernstige ongunstige effecten

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten beschouwen we

als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geven we een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende effecten die kunnen optreden bij lesinurad en de standaardbehandelingen.

- 1.2.5.4 Stakers als gevolg van ongunstige effecten
De incidentie stakers als gevolg van (interventiegerelateerde) ongunstige effecten nemen we mee als cruciale uitkomstmaat in de Grade-beoordeling.

Klinische relevantiegrens: Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert het Zorginstituut de default grenswaarde van $\pm 0,5$ bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

- 1.2.5.5 Geëxcludeerde uitkomstmaten
Aantal en grootte van tofi (een volgens de NVR belangrijke uitkomstmaat): Er zijn meerdere manieren om aantal en grootte van tofi te meten. Alleen beeldvormende technieken (ultrasoon geluid, MRI of CT-scans) zijn in staat de dieper gelegen tofi te detecteren. Omdat er geen gestandaardiseerde manier is om het aantal en de omvang van de tofi te meten, is dit een reden om deze uitkomstmaat niet betrekken bij de Grade-beoordeling. Ook bij de beoordeling van febuxostat excludeerde het Zorginstituut de uitkomstmaat aantal en grootte van tofi.

- 1.2.6 *Relevante follow-up duur*
Om een effect op serumurinezuur aan te tonen is naar verwachting een follow-up van minder dan vier weken nodig.⁷
Sommige mensen kunnen gedurende de eerste weken of maanden van de behandeling met urinezuurverlagende middelen meer jichtaanvallen krijgen (*flare-ups*).^{7,9,10} Dit is het gevolg van verlaagde serumurinezuurspiegels die leiden tot mobilisatie van uraat vanuit weefselafzettingen.^{7,10} Het kan daarom maanden duren totdat de frequentie van acute aanvallen afneemt. De NVR beveelt in haar richtlijn dan ook aan om bij starten van urinezuurverlagende therapie bij voorkeur zes maanden profylaxe met colchicine te geven.^{1,4} Het Zorginstituut maakt hieruit op dat een behandeling van minimaal 6 maanden nodig is, voordat gedurende een bepaalde periode een gunstig effect op de jichtaanvalsfrequentie aan te tonen is. Dit maakt een follow-up van minimaal een jaar noodzakelijk, waarschijnlijk zelfs langer.

- 1.2.7 *Vereiste methodologische studiekenmerken*
Gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies bij:
1. Patiënten bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met een geschikte dosis allopurinol monotherapie en de jichtaanvalsfrequentie 2 of meer jichtaanvallen per jaar bedraagt.
 2. Patiënten bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met (een geschikte dosis allopurinol monotherapie, gevolgd door tenminste) een geschikte dosis febuxostat monotherapie en de jichtaanvalsfrequentie 2 of meer jichtaanvallen per jaar bedraagt.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier⁷ en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA)¹¹. Tevens zijn literatuursearches verricht met de zoektermen:

- 1a) *gout AND (lesinurad OR Zurampic) AND allopurinol*
- 1b) *gout AND febuxostat AND allopurinol (vanaf januari 2014 tot nu)*
- 1c) *gout AND benzbromarone AND allopurinol (vanaf januari 2014 tot nu)*

- 2a) *gout AND (lesinurad OR Zurampic) AND febuxostat*
- 2b) *gout AND benzbromarone AND febuxostat (vanaf mei 2013 tot nu)*

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline (filters voor *Clinical Trial* en *Meta-Analyse*) en de Cochrane Library op 27 maart 2018.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor behandeling van jicht bij patiënten bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met een geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen: CBO, NHG en NVR. Ook is het FK geraadpleegd.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen;
- 2) Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met placebo, allopurinol, febuxostat en/of benzbromaron bij volwassen patiënten met jicht.

Exclusie

- 1) Congresbijdragen;
- 2) Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De EPAR¹¹ en SmPC⁷ zijn bij voorbaat geïnccludeerd. Gescreende websites leverden twee richtlijnen op.^{1,4}

3.1.1 *Lesinurad in combinatie met allopurinol*

Literatuursearch 1a in Medline en de Cochrane Library leverde na ontdebbling in totaal 19 hits op, waarvan 2 voldeden aan de primaire inclusiecriteria:

- CLEAR 1 (Saag et al., 2017¹²): lesinurad+allopurinol vs. placebo+allopurinol;
- CLEAR 2 (Bardin et al., 2017¹³): lesinurad+allopurinol vs. placebo+allopurinol.

Lesinurad+allopurinol vs. febuxostat of benzbromaron(+allopurinol)

Om iets te kunnen zeggen over de effectiviteit en veiligheid van lesinurad+allopurinol vs. febuxostat of benzbromaron zijn we genoodzaakt een indirecte vergelijking te maken. Er zijn echter geen publicaties beschikbaar die de effectiviteit en veiligheid van febuxostat of benzbromaron+allopurinol onderzocht hebben bij patiënten die eerder faalden op allopurinol. Wel is er een RCT beschikbaar met 200 mg benzbromaron vs. 2 g probenecide bij patiënten die eerder faalden op 300 mg allopurinol (Reinders, 2009¹⁴).

Een overzicht van de drie geïnccludeerde studies is weergegeven in **bijlage 1**. De geëxcludeerde studies staan in **bijlage 2**.

3.1.2 *Lesinurad in combinatie met febuxostat*

Literatuursearch 2a in Medline en de Cochrane Library leverde na ontdebbling in totaal 14 hits op, waarvan 1 voldeed aan de primaire inclusiecriteria:

- CRYSTAL (Dalbeth et al., 2017¹⁵): lesinurad+febuxostat vs. placebo+febuxostat.

Lesinurad+febuxostat vs. benzbromaron

Om iets te kunnen zeggen over de effectiviteit en veiligheid van lesinurad+febuxostat vs. benzbromaron zijn we genoodzaakt een indirecte vergelijking te maken. Er zijn echter geen publicaties beschikbaar die de effectiviteit en veiligheid van benzbromaron bij patiënten die eerder faalden op (allopurinol en) febuxostat.

Een overzicht van de geïnccludeerde CRYSTAL studie is weergegeven in **bijlage 1**. De geëxcludeerde studies staan in **bijlage 2**.

De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 3**.

3.2 Evidentie

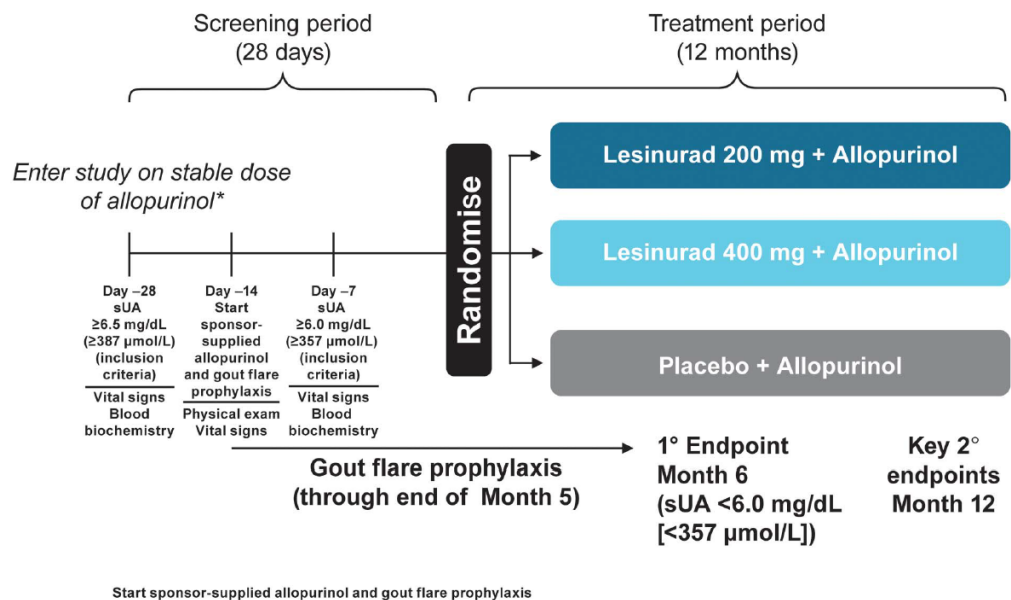
200 mg lesinurad+allopurinol vs. placebo+allopurinol

CLEAR1 studie (Saag et al., 2017)¹² en CLEAR2 studie (Bardin et al., 2017)¹³

De CLEAR studies betreffen twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies met een follow-up van 12 maanden. De studies includeerden volwassen patiënten met jicht die een stabiele dosis allopurinol gebruikten van minimaal 300 mg (of minimaal 200 mg voor patiënten met matige nierinsufficiëntie), serumurinezuurwaarden hadden van meer dan 0,387 mmol/l (6,5 mg/dl) en ten minste 2 jichtaanvallen in de voorgaande 12 maanden hadden

gemeld. Na 21 dagen, op dag -7 werd opnieuw de serumurinezuurwaarde bepaald. Alleen patiënten met een serumurinezuurwaarde $\geq 0,357$ mmol/l ($\geq 6,0$ mg/dl), werden gerandomiseerd. De randomisatie van de patiënten was gestratificeerd naar nierfunctie (creatinineklaring ≥ 60 ml/minuut vs. < 60 ml/minuut) en tofus status (≥ 1 tofus vs. geen tofi) op dag -7. 14 dagen voor aanvang van de behandelperiode met lesinurad startte jichtaanvalsprofyaxe met colchicine of een NSAID voor de duur van 5 maanden.^A Patiënten die de dubbelblinde behandelperiode volledig doorliepen mochten deelnemen aan een extensiestudie. De primaire uitkomstmaat is de proportie patiënten met een serumurinezuurwaarde $< 0,357$ mmol/l ($< 6,0$ mg/dl) na 6 maanden. De studie-opzet van CLEAR1 en CLEAR2 is weergegeven in **figuur 2**. Kenmerken van de studies zijn weergegeven in **bijlage 1**.

Figuur 2: Studie-opzet CLEAR1 en CLEAR2 (overgenomen uit Bardin, 2017¹³)



N.B. Aangezien alleen de 200 mg dosering van lesinurad is geregistreerd, bespreken we in deze beoordeling alleen de resultaten van de placebo+allopurinol en lesinurad 200 mg+allopurinol armen.

* Allopurinol doseringen van 300-800/900 mg/dag werden toegestaan, 200 mg allopurinol was toegestaan bij patiënten met matige nierinsufficiëntie. **sUA:** serumurinezuur; **1°:** primair; **2°:** secundair.

Baseline-gegevens

Bij aanvang van CLEAR1 en CLEAR2 hadden respectievelijk 20,9% en 16,1% van de patiënten matige nierinsufficiëntie en 14,3% en 23,6% hadden tofi. Baseline serumurinezuurwaarden waren gemiddeld $6,94 \pm 1,27$ mg/dl en $6,9 \pm 1,2$ mg/dl. De gemiddelde (SD) jichtaanvalsfrequentie in 12 maanden voor aanvang van de studie was $4,8 \pm 3,60$ (range: 2-20) en $6,2 \pm 5,93$ (range: 2-50) (gepooled: $5,5 \pm 5,0$). De gemiddelde allopurinoldosering was $306,6 \pm 59,58$ mg/dag (range: 200-600) en $312,3 \pm 75,08$ mg/dag (range: 200-900).^{12,13} Voor aanvang van de studie had 11,3% van de patiënten allopurinol gebruikt, 1,6% febuxostat en 0,7% benzbromaron (0,8% probenecide, 1,0% iets anders).¹¹ Aangezien de geregistreerde dosis van lesinurad 200 mg is, bespreken we alleen deze studieresultaten vs. placebo.

Sluiten de CLEAR studies aan bij de PICO?

Volgens de registratietekst van lesinurad komen patiënten in aanmerking voor

^A Sommige mensen kunnen gedurende de eerste weken of maanden van de behandeling met urinezuurverlagende middelen meer jichtaanvallen krijgen (*flare-ups*).^{7,9,10} Dit is het gevolg van verlaagde serumurinezuurspiegels die leiden tot mobilisatie van uraat vanuit weefselafzettingen.^{7,10}

aanvullende behandeling met lesinurad als de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met *een geschikte dosis allopurinol alleen*.⁷ In beide registratiestudies lag bij baseline, dus voor randomisatie naar placebo of lesinurad, de gemiddelde allopurinoldosering net iets boven de 300 mg/dag: 84,1-90,5% kreeg 300 mg/dag, 4,8-6,6% <300 mg/dag en 4,6-9,3% >300 mg/dag. Bij patiënten met *matige* nierfunctie waren doseringen lager dan 300 mg/dag toegestaan. Patiënten met *ernstige* nierinsufficiëntie (geschatte creatinineklaring <30 ml/min) werden geëxcludeerd.^{12,13}

Volgens de NVR bereikt 56-65% van de patiënten met een ongestoorde nierfunctie de serumurinezuurstreefwaarde <0,36 mmol/l bij een dosering van dagelijks 300 mg allopurinol. Echter, mits getolereerd, bereikt 93% van de patiënten deze streefwaarde bij een dosering van dagelijks 600 mg allopurinol.¹⁶ Volgens het NHG en de NVR dient de allopurinoldosering verhoogd te worden totdat de serumurinezuurwaarde onder de streefwaarde is (respectievelijk <0,35 en <0,36 mmol/l (<6,0 mg/dl)). De dosis mag volgens de richtlijnen ook bij patiënten met een *matige* nierfunctiestoornis verhoogd worden tot boven de 300 mg per dag. De maximale dosis is 900 mg per dag.^{1,4} Volgens de SmPC van allopurinol is alleen bij patiënten met een *slechte* nierfunctie (creatinineklaringswaarde <20 ml/min) extra voorzichtigheid geboden en dient bij deze patiënten de allopurinoldosis lager te zijn dan 300 mg/dag, omdat nierinsufficiëntie kan leiden tot retentie van het geneesmiddel en/of zijn metabolieten.⁹

Dit wijst erop dat patiënten in de CLEAR studies niet behandeld zijn met *een adequate dosis allopurinol alleen*. Hierdoor bestaat de kans dat het effect van lesinurad wordt overschat. We kunnen de resultaten van de CLEAR studies daarom niet betrekken in de beoordeling. Echter, er is in de EPAR een niet-gepre-definieerde subgroepanalyse gepubliceerd van patiënten uit de CLEAR studies die de urinezuurstreefwaarde in serum niet bereikten met >300 mg allopurinol per dag alvorens lesinurad werd toegevoegd. We zullen daarom de resultaten van deze subgroepanalyse bespreken. Omdat het hier om een niet-gepredefinieerde subgroepanalyse gaat, zullen we in ieder geval met 1 stap moeten downgraden voor risico op bias.

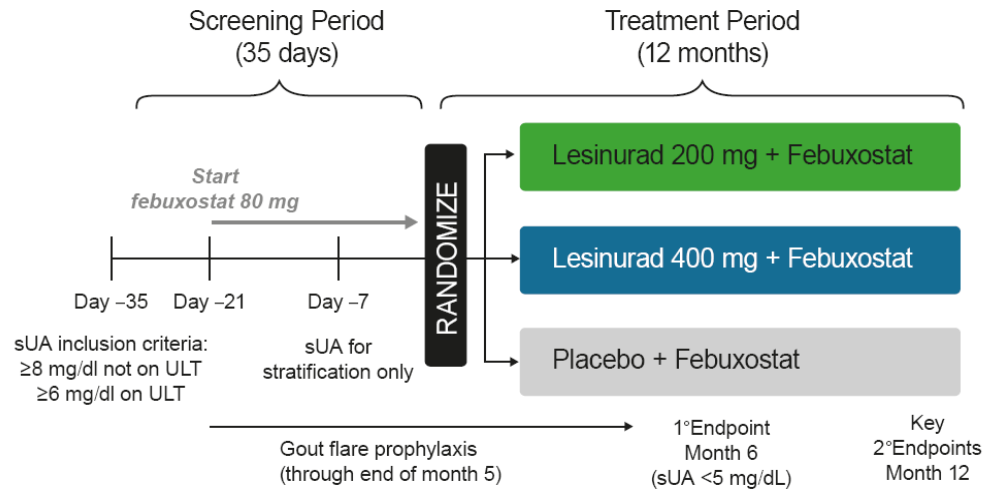
200 mg lesinurad+febuxostat vs. placebo+febuxostat

CRYSTAL studie (Dalbeth et al., 2017)¹⁵

De CRYSTAL trial is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie met een follow-up van 12 maanden. Serumurinezuurwaarden bedroegen $\geq 0,476$ mmol/l ($\geq 8,0$ mg/dl) bij patiënten die eerder geen urinezuurverlagende therapie hadden gehad, en $\geq 0,357$ mmol/l ($\geq 6,0$ mg/dl) bij wie dat wel het geval was. Daarnaast moest minimaal 1 meetbare tofus op handen/polsen en/of voeten/enkels aanwezig zijn met een grootte van ≥ 5 mm en ≤ 20 mm in de langste diameter. 21 dagen voor aanvang van de behandelperiode met lesinurad startte behandeling met 80 mg febuxostat en jichtaanvalsprofylaxe met colchicine of een NSAID voor de duur van 5 maanden.^B 7 dagen voor de behandelperiode met lesinurad werden patiënten gerandomiseerd. Patiënten die de dubbelblinde behandelperiode volledig doorliepen mochten deelnemen aan een extensiestudie. De primaire uitkomstmaat is de proportie patiënten met een serumurinezuurwaarde <0,300 mmol/l (<5,0 mg/dl) na 6 maanden. De studieopzet is weergegeven in **figuur 3**. De studiekekenmerken staan in **bijlage 1**.

^B Sommige mensen kunnen gedurende de eerste weken of maanden van de behandeling met urinezuurverlagende middelen meer jichtaanvallen krijgen (*flare-ups*).^{7,9,10} Dit is het gevolg van verlaagde serumurinezuurspiegels die leiden tot mobilisatie van uraat vanuit weefselafzettingen.^{7,10}

Figuur 3: Studie-opzet CRYSTAL (overgenomen uit Dalbeth et al., 2017¹⁵)



N.B. Aangezien alleen de 200 mg dosering van lesinurad is geregistreerd, bespreken we in deze beoordeling alleen de resultaten van de placebo+febuxostat en lesinurad 200 mg+febuxostat armen.

1°: primair; **2°:** secundair; **sUA:** serumurinezuur; **ULT:** urate-lowering therapy.

Baseline-gegevens

Bij aanvang van de CRYSTAL trial had 23,1% van de patiënten matige nierinsufficiëntie. Serumurinezuurwaarden bij *screening* en *baseline* waren gemiddeld 0,518 mmol/l (8,7±1,6 mg/dl) en 0,315 mmol/l (5,3±1,6 mg/dl), respectievelijk. De gemiddelde (SD) jichtaanvalsfrequentie in 12 maanden voor aanvang van de studie was 6,7±8,2. Het gemiddeld (SD) aantal tofi bedroeg toen 1,8±1,2.¹⁵ Voor aanvang van de studie had 28,4% van de patiënten allopurinol gebruikt, 3,7% van de patiënten febuxostat en 0,6% benzobromaron (1,5% probenecide, 0% pegloticase en 0,3% iets anders).¹¹ Aangezien de geregistreerde dosis van lesinurad 200 mg is, bespreken we alleen deze studieresultaten vs. placebo.

Sluit de CRYSTAL studie aan bij de PICO?

Volgens de registratietekst van lesinurad komen patiënten in aanmerking voor aanvullende behandeling met lesinurad als de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met een *geschikte dosis febuxostat alleen*.⁷ Volgens de Nederlandse richtlijnen zou lesinurad toegevoegd aan febuxostat een plaats krijgen nadat een patiënten onvoldoende reageerde op allopurinol monotherapie en op febuxostat monotherapie.^{1,4}

Volgens de registratietekst van febuxostat kan de aanbevolen dosis van febuxostat eenmaal daags 80 mg na 2 tot 4 weken verhoogd worden naar 120 mg als de serumurinezuurwaarde nog steeds >0,357 mmol/l (>6,0 mg/dl) is.¹⁰ Deze hogere febuxostatdoserings werd niet toegediend in de CRYSTAL trial bij patiënten die na 3 weken monotherapie met 80 mg febuxostat de serumurinezuurstreefwaarde niet bereikten.¹⁵ Patiënten in de CRYSTAL trial zijn dus suboptimaal gedoseerd met febuxostat alvorens lesinurad aan de behandeling werd toegevoegd. Daarnaast werden alle patiënten na 3 weken 80 mg febuxostat gerandomiseerd naar lesinurad of placebo, ook als de serumurinezuurstreefwaarde <0,300 mmol/l (<5,0 mg/dl) reeds bereikt was. Dit bleek het geval bij ongeveer 50% van de patiënten. Deze studie kan daarom geen antwoord geven op de vraag of de aanvullende behandeling met lesinurad een toegevoegde waarde heeft bij patiënten die eerder de serumurinezuurstreefwaarde niet bereikten met een *adequate* dosis febuxostat alleen; de groep patiënten die conform de registratietekst in aanmerking komt voor

aanvullende behandeling met 200 mg lesinurad aan febuxostat.^{1,4,6,7} Daarnaast merken we op dat de CRYSTAL trial onder andere patiënten includeerde die nog nooit allopurinol als eerstelijns behandeling hadden gebruikt (71,6%)¹⁵, terwijl dit volgens de Nederlandse richtlijnen de eerstelijns behandeling is.^{1,4}

Er is een gepre-definieerde subgroep beschikbaar met patiënten die na 3 weken 80 mg febuxostat per dag de serumurinezuurwaarde <0,300 mmol/l (<5,0 mg/dl) *niet* bereikten. Omdat ook in deze subgroep patiënten niet eerst werden behandeld met 120 mg febuxostat alvorens lesinurad aan de behandeling werd toegevoegd, kan ook deze subgroep onze onderzoeksvraag niet beantwoorden. We betrekken de resultaten van deze studie daarom niet in de beoordeling. Overigens geldt ook voor deze subgroep dat een deel van de patiënten nooit allopurinol als eerstelijns-behandeling had gebruikt.

200 mg benzbromaron vs. 2 g probenecide nadat patiënten faalden op 300 mg allopurinol

De effectiviteit van benzbromaron bij patiënten die faalden op allopurinol (Reinders et al., 2009)¹⁴

Een prospectieve, multicenter, *open-label*, 2-fase RCT in patiënten met jicht en normale nierfunctie. Patiënten kregen gedurende 2 maanden 300 mg allopurinol per dag (fase 1, N=96). De patiënten die allopurinol niet tolereerden of die de urinezuurstreefwaarde $\leq 0,30$ mmol/l niet behaalden, werden gerandomiseerd naar benzbromaron 200 mg/dag (n=27) of probenecide 2 g/dag (n=35), opnieuw voor twee maanden (fase 2, N=62). Het primaire eindpunt was het bereiken van een serumurinezuurstreefwaarde $\leq 0,30$ mmol/l. De studiekeurmerken staan in **bijlage 1**.

Sluit de studie van Reiders et al. aan bij de PICO?

De benzbromaronstudie is van zeer beperkte omvang (27 patiënten behandeld met benzbromaron) en includeerde alleen patiënten met een normale nierfunctie. Al deze patiënten behaalden onvoldoende resultaat met 300 mg allopurinol per dag. Daardoor zijn de patiënten in de benzbromaronstudie nog sterker dan de patiënten in (de subgroepen van) de CLEAR trials niet conform de richtlijn opgetitreerd tot maximaal 600-900 mg/dag. Deze patiënten faalden volgens de Nederlandse richtlijnen dus niet daadwerkelijk op allopurinol. Ook komt de urinezuurstreefwaarde van de benzbromaronstudie niet overeen met de urinezuurstreefwaarde van de CLEAR studies (<0,36 mmol/l in CLEAR 1 en 2 vs. <0,30 mmol/l in de benzbromaronstudie) en is de benzbromaronstudie niet placebo-gecontroleerd. Daarmee is een indirecte vergelijking tussen 200 mg benzbromaron en 200 mg lesinurad+allopurinol bij patiënten die eerder onvoldoende reageerden op een geschikte dosis allopurinol monotherapie moeilijk. We betrekken de resultaten van de benzbromaronstudie daarom niet in de beoordeling.

3.2.1

Gunstige effecten

200 mg lesinurad+allopurinol vs. placebo+allopurinol

DE SERUMURINEZUUR-CONCENTRATIE (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Subgroepanalyse: baseline allopurinoldosis >300 mg/dag

Subpopulaties van patiënten die bij baseline een allopurinoldosis >300 mg/dag gebruikten (7,7% vs. 6,9% van de totale studiepopulaties in de lesinurad+allopurinol en placebo+allopurinolgroep van de CLEAR1 en CLEAR2 studie) laten geen statistisch significant verschil zien tussen lesinurad+allopurinol en placebo+allopurinol: 54,8% vs. 35,7% (RR=1,54; 95%-BI:0,85–2,77; verschil in proporties=0,19, 95%-BI:-0,06–0,44).¹¹

Conclusie: Het aanvullende effect van lesinurad op de kans op het bereiken van de

serumurinezuurstreefwaarde nadat deze eerder niet was bereikt met een *geschikte dosis allopurinol alleen* is zeer onzeker (zeer lage kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid [breed 95%-betrouwbaarheidsinterval en kleine studiepopulatie (N=69)] en risico op bias [niet-gepre-definieerde subgroepanalyse]). Zie **tabel 2** voor de Grade-beoordeling.

JICHTAANVALSFREQUENTIE WAARVOOR BEHANDELING NOODZAKELIJK IS VANAF HET EIND VAN MAAND 6 TOT HET EIND VAN MAAND 12 (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Er is geen subgroepinformatie beschikbaar over de jichtaanvalsfrequentie vanaf het eind van maand 6 tot het eind van maand 12.

3.2.1.1 Discussie gunstige effecten

200 mg lesinurad+allopurinol vs. placebo+allopurinol

Het is zeer onzeker of toevoeging van lesinurad aan allopurinol bij patiënten die eerder onvoldoende reageerden op een *geschikte dosis* allopurinol monotherapie (≥ 300 mg/dag) leidt tot een klinisch relevant groter percentage patiënten dat de serumurinezuurstreefwaarde bereikt ten opzichte van placebo toegevoegd aan een *geschikte dosis* allopurinol.^{12,15} Deze onzekerheid wordt veroorzaakt doordat de resultaten afkomstig zijn uit een niet-gepre-specificeerde subgroepanalyse, de subgroep van beperkte omvang is (N=69), het 95%-betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens overschrijdt en we niet weten hoe toevoeging van lesinurad de jichtaanvalsfrequentie in deze subgroep beïnvloedt, aangezien subgroep-resultaten op deze cruciale uitkomstmaat niet zijn gerapporteerd (zie voetnoten bij Grade-**tabel 2**).

3.2.1.2 Conclusie gunstige effecten

Lesinurad, in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer, is geïndiceerd bij volwassenen voor de aanvullende behandeling van hyperurikemie bij patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met een *geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen*. De patiënten in de lesinurad+allopurinol trials (>90%) en lesinurad+febuxostat trial (100%) werden *niet* behandeld volgens de Nederlandse richtlijnen, aangezien de patiënten zijn behandeld met een te lage dosering allopurinol monotherapie of febuxostat monotherapie alvorens lesinurad aan de behandeling werd toegevoegd. Een niet-gepre-definieerde subgroepanalyse bij patiënten die werden behandeld met een adequate allopurinoldosering >300 mg/dag is van te kleine omvang om harde uitspraken over de serumurinezuur-verlagende effecten van lesinurad als toevoeging aan een *adequate dosis* allopurinol te kunnen doen. Daarbij weten we niet hoe toevoeging van lesinurad de jichtaanvalsfrequentie in deze subgroep beïnvloedt. We concluderen dat lesinurad als aanvullende behandeling bij volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet was bereikt met een geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen, een *therapeutische minderwaarde* heeft vanwege onvoldoende gegevens over de effectiviteit bij patiënten die volgens de Nederlandse richtlijnen een adequate dosis xanthine-oxidaseremmer. Vanwege de therapeutische minderwaarde zijn de indirecte vergelijkingen met de vergelijkende behandelingen benzbromaron en/of febuxostat niet meer relevant.

3.2.2 *Ongunstige effecten*

Ongunstige effecten lesinurad (SmPC)⁷

De meest gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met lesinurad 200 mg zijn influenza, gastro-oesofageale refluxziekte, hoofdpijn en verhoogde creatininewaarde in het bloed. De ernstige bijwerkingen nierfalen, nierinsufficiëntie en nefrolithiase zijn soms voorgekomen (minder dan 1 melding op de 100 patiënten). In klinische

onderzoeken waren de meeste bijwerkingen licht of matig van intensiteit en verdwenen vanzelf bij de voortzetting van de behandeling met lesinurad. De meest voorkomende bijwerking die leidde tot staken van lesinurad was een verhoogde creatinewaarde in het bloed (0,8%).⁷ Zie ook **tabel 3** voor de meest frequent voorkomende en ernstige ongunstige effecten.

200 mg lesinurad+allopurinol vs. placebo+allopurinol

INCIDENTIE INTERVENTIEGERELATEERDE ERNSTIGE ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Er is geen subgroepinformatie gepresenteerd over de incidentie ernstige ongunstige effecten.

INCIDENTIE STAKERS ALS GEVOLG VAN ONGUNSTIGE EFFECTEN (CRUCIALE UITKOMSTMAAT)

Er is geen subgroepinformatie gepresenteerd over de incidentie ernstige ongunstige effecten.

3.2.2.1

Discussie ongunstige effecten

Ongunstige effecten op de nier

Vanwege het werkingsmechanisme van lesinurad neemt de serumurinezuur excretie toe en dit geeft een potentieel risico op hyperuricosurie, met mogelijk schadelijke gevolgen voor de nieren. Om dit risico te verkleinen heeft de CHMP alleen de laagste dosering van lesinurad geregistreerd (200 mg). Daarnaast is verplicht gesteld dat lesinurad gelijktijdig met een xanthine-oxidaseremmer ingenomen dient te worden (remt de vorming van urinezuur) en dient de lesinuraddosering te worden onderbroken als behandeling met de xanthine-oxidaseremmer wordt onderbroken. Verder moet de nierfunctie voorafgaand en tijdens behandeling met lesinurad periodiek geëvalueerd worden.^{7,11}

Ongunstige cardiovasculaire effecten

Ongunstige cardiovasculaire effecten werden even vaak gerapporteerd in de lesinurad 200 mg groep als in de placebo groep: 3,3% (17/511) vs. 3,9% (20/516). Ernstige ongunstige cardiovasculaire effecten traden echter vaker op in de 200 mg lesinurad groep dan in de placebogroep: 12/17 (71%, o.a. myocard infarct) vs. 2/20 (10%, voornamelijk arrhythmie). Een causaal verband achtte de CHMP echter niet bewezen. De twaalf patiënten met ernstige cardiovasculaire ongunstige effecten die behandeld werden met 200 mg lesinurad hadden namelijk allemaal een voorgeschiedenis van hartfalen, beroerte of myocardinfarct.¹¹ In de SmPC staat dat lesinurad alleen bij patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen mag worden toegepast als deze patiënten zich in een stabiele conditie bevinden en de balans tussen voordelen en risico's voortdurend wordt beoordeeld.⁷ Bovendien wordt een *post-authorisation safety study* (PASS) uitgevoerd om de cardiovasculaire risico's die geassocieerd zijn met lesinurad nader te bestuderen.¹¹

3.2.2.2

Conclusie ongunstige effecten

De meest gemelde ongunstige effecten tijdens behandeling met 200 mg lesinurad zijn influenza, gastro-oesofageale refluxziekte, hoofdpijn en verhoogde creatinewaarde in het bloed. De ernstige bijwerkingen nierfalen, nierinsufficiëntie en nefrolithiase zijn soms voorgekomen. Een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire ongunstige effecten lijkt onwaarschijnlijk, maar wordt nader onderzocht. Het potentieel verhoogde risico op hyperuricosurie, de mogelijke schadelijke gevolgen daarvan voor de nieren, en het eventueel verhoogde risico op cardiovasculaire ongunstige effecten zijn goed te managen als de behandelvoorwaarden in de SmPC worden opgevolgd. Er is geen subgroepinformatie gepresenteerd over de ongunstige effecten bij patiënten die een *adequate dosering* allopurinol monotherapie of febuxostat monotherapie ontvingen alvorens lesinurad aan de behandeling werd toegevoegd.

Grade-tabel 2: Lesinurad+allopurinol vergeleken met allopurinol monotherapie bij patiënten met jicht

Kwaliteitsbeoordeling							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias*	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Lesinurad + allopurinol	Placebo + allopurinol	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Subgroepanalyse: Patiënten die bij baseline een allopurinoldosis >300 mg/dag gebruikten óf een allopurinoldosis van 300 mg/dag gebruikten bij matige nierinsufficiëntie.												
Proportie patiënten met serumurinezuur <0,357 mmol/l (<6,0 mg/dl) (follow-up: 6 maanden, vastgesteld met geblindeerde onderzoekers)												
1	niet-gepre-specificeerde subgroepanalyse van twee gerandomiseerde trials	zeer ernstig a,b,c,*	niet ernstig ^d	niet ernstig ^e	ernstig ^f	niet gevonden	17/31 (54,8%)	10/38 (35,7%)	RR 1.54 (0,85–2,77)	0,19 (-0,06– 0,44)	⊕○○○○ ZEER LAAG	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Toelichting bij Grade-tabel

- a. Het betreft een niet-gepre-specificeerde subgroepanalyse. We hebben geen inzage in de baselinewaarden van deze subgroep per behandelarm en weten dus niet of patiënten in de lesinurad- en placebo-arm bij aanvang van de behandeling overeenkwamen. We downgraden daarom met 1 punt voor risico op bias.
- b. Voorafgaand aan de beoordeling zijn 4 cruciale uitkomstmaten gedefinieerd. Van deze subgroep is alleen serumurinezuurdata gepresenteerd. We weten niet wat het effect is van lesinurad als aanvullende behandeling bij patiënten die eerder de serumurinezuurstreefwaarde niet bereikten met een *adequate dosis* allopurinol monotherapie: jichtaanvalsfrequentie, incidentie ernstige ongunstige effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten. We downgraden daarom met 1 extra stap voor risico op bias.
- c. De subgroepen van CLEAR1 en CLEAR2 zijn gepooled. Subgroepinformatie per CLEAR studie is niet beschikbaar. We kunnen daarom niet achterhalen of er sprake is van consistente resultaten in beide studies. Hier ligt mogelijk een risico voor bias.
- d. We hebben geen inzage in de subgroepanalyse per CLEAR studie. We weten dus niet of er sprake is van inconsistentie. We downgraden al streng voor risico op bias. We kiezen er daarom voor niet te downgraden voor mogelijke inconsistentie.
- e. Alhoewel serumurinezuur een surrogaatuitkomstmaat is voor het verminderen van het aantal jichtaanvallen, downgraden we hier niet voor. Dit komt omdat de behandelstrategie bij jicht volgens de richtlijnen om te doseren op geleide van de serumurinezuurwaarde. Bovendien is lesinurad geregistreerd voor *de behandeling van hyperurikemie* bij volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met een geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen. Alhoewel we uiteindelijk geïnteresseerd zijn in het voorkomen van jichtaanvallen en tofivorming, downgraden we hier dus niet voor het feit dat het behalen van de serumurinezuurstreefwaarde een surrogaatuitkomstmaat is, ook al is niet duidelijk hoe deze uitkomsten zich vertalen naar minder jichtaanvallen of minder tofivorming. Ook de CHMP erkent dat de klinische relevantie van deze surrogaatuitkomstmaat niet duidelijk is, aangezien de verbetering in jichtaanvallen en tofi-reductie vergeleken met placebo na 12 maanden niet statistisch significant was.
- f. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van 1,25. We downgraden daarom met 1 stap voor onnauwkeurigheid.
- * Zie **bijlage 4** voor de Risk of Bias tabellen.

Tabel 3: Frequent voorkomende en ernstige ongunstige effecten van lesinurad

	Lesinurad⁷
Vaak voorkomend	influenza hoofdpijn gastro-oesofageale refluxziekte verhoogde creatinewaarde in het bloed
Ernstig (soms voorkomend)	nierfalen (chronisch en acuut) nierinsufficiëntie nefrolithiase
Ernstig (zelden voorkomend)	(potentieel) cardiovasculaire ernstige ongunstige effecten (PASS studie)

3.3

Ervaring

De ervaring met lesinurad, allopurinol en febuxostat is weergegeven in **tabel 4**.

Tabel 4: Ervaring met lesinurad vergeleken met allopurinol en febuxostat

	<i>lesinurad</i>	<i>allopurinol</i>	<i>febuxostat</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	Februari 2016 (registratie)		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			2014 (vergoeding in NL)
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		September 1987 (registratie)	April 2008 (registratie)

3.3.1

Conclusie

De ervaring met lesinurad is beperkt. De ervaring met febuxostat in Nederland is voldoende. De ervaring met allopurinol is ruim.

3.4

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPCs.^{7,10,17} In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste informatie over de toepasbaarheid.

Contra-indicaties

De contra-indicaties van lesinurad zijn gerelateerd aan (risico's op ernstige) nierinsufficiëntie: patiënten met tumorlysis-syndroom of syndroom van Lesch-Nyhan, ernstige nierinsufficiëntie (CrCL <30 ml/min), eindstadium nierfalen, ontvangers van een niertransplantaat of patiënten die dialyse ondergaan.⁷

Specifieke groepen

Lesinurad mag niet worden gebruikt door patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR <30 ml/min). Bij matige nierinsufficiëntie dient lesinurad (GFR 30 tot <45 ml/min) met voorzichtigheid te worden gegeven. De nierfunctie moet voorafgaand aan het starten van lesinurad worden geëvalueerd. Daarnaast moet de nierfunctie bij gebruik van lesinurad periodiek worden gecontroleerd.

Voor lesinurad is een dosisaanpassing bij patiënten met lichte of matig-ernstige leverinsufficiëntie niet vereist. De veiligheid en werkzaamheid van lesinurad bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

Interacties

Lesinurad wordt gemetabiseerd door CYP2C9. Blootstelling aan lesinurad zal (naar verwachting) dus verhogen/verlagen wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met remmers/inductoren van CYP2C9;

Lesinurad kan de plasmablootstelling reduceren van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gevoelige substraten van CYP3A zijn;

Lesinurad is mogelijk een lichte inductor van CYP2B6;

Remmers van microsomaal epoxidehydrolase (zoals valproïnezuur en valpromide) verstoren het metabolisme van lesinurad, en moeten daarom niet gelijktijdig worden toegediend;
Salicylaten en thiazide-diuretica kunnen de serumurinezuur-verlagende activiteit van lesinurad remmen.⁷

Waarschuwingen en voorzorgen

Voorzichtigheid is geboden bij de lesinuradbehandeling van patiënten van wie bekend is dat ze zwakke CYP2C9-metaboliseerders zijn, omdat ze een verhoogd risico lopen op niergerelateerde bijwerkingen;
Vanwege onvoldoende gegevens wordt lesinurad niet aanbevolen bij patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen in een onstabiele conditie;
Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten niet vertrouwen op enkel hormonale anticonceptie bij gebruik van lesinurad.

3.4.1 *Conclusie*

De contra-indicaties van lesinurad zijn gerelateerd aan (risico's op ernstige) nierinsufficiëntie. Gebruik van lesinurad gaat gepaard met de uitvoering van nierfunctietesten. De toepasbaarheid wordt beperkt door geneesmiddelinteracties die op kunnen treden. Lesinurad wordt niet aanbevolen bij patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen in een onstabiele conditie.

3.5 **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van lesinurad, allopurinol en febuxostat is weergegeven in **tabel 5**.

Lesinurad is beschikbaar als filmomhulde tablet (200 mg). De aanbevolen dosis van lesinurad is 200 mg eenmaal daags in de ochtend. Lesinurad moet gelijktijdig worden ingenomen met de ochtenddosis van een xanthine-oxidaseremmer⁷, zoals allopurinol [300-900 mg, of lager voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <20 ml/min), oraal in te nemen⁹] of febuxostat [80 of 120 mg, oraal in te nemen¹⁰]. Indien de behandeling met de xanthine-oxidaseremmer wordt onderbroken, dient ook de toediening van lesinurad te worden onderbroken. De toedieningsfrequentie van febuxostat bedraagt net als lesinurad eenmaal daags. Allopurinol kan eveneens eenmaal per dag oraal worden ingenomen. Echter, indien de dosis hoger wordt dan 300 mg en er sprake is van duidelijke gastro-intestinale onverdraagbaarheid, dan kan een gedeelde dosering geschikt zijn. De toedieningsfrequentie kan daardoor oplopen tot driemaal daags.⁹

Tabel 5: Gebruiksgemak van lesinurad vergeleken met allopurinol en febuxostat

	<i>lesinurad</i> ⁷	<i>allopurinol</i> ⁹	<i>febuxostat</i> ¹⁰
Toedieningswijze	oraal	oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	eenmaal daags	een- tot driemaal daags*	eenmaal daags

* Allopurinol kan eenmaal per dag oraal worden ingenomen, na een maaltijd. Indien de dagelijkse dosis hoger wordt dan 300 mg en er sprake is van duidelijke gastro-intestinale onverdraagbaarheid, dan kan een gedeelde dosering geschikt zijn.

3.5.1 *Conclusie*

Vanwege de gelijktijdige orale toediening met de xanthine-oxidaseremmer allopurinol of febuxostat verandert het gebruiksgemak niet door toevoeging van lesinurad.

3.6 **Eindconclusie therapeutische waarde**

Lesinurad, in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer, is geïndiceerd bij volwassenen voor de aanvullende behandeling van hyperurikemie bij patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet is bereikt met een *geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen*. De patiënten in de lesinurad+allopurinol trials (>90%) en lesinurad+febuxostat trial (100%) werden *niet* behandeld volgens de Nederlandse richtlijnen, aangezien de patiënten zijn behandeld met een te lage dosering allopurinol monotherapie of febuxostat monotherapie alvorens lesinurad aan de behandeling werd toegevoegd. Een niet-gepre-definieerde subgroepanalyse bij patiënten die werden behandeld met een allopurinoldosering >300 mg/dag is van te kleine omvang om harde uitspraken over de serumurinezuur-verlagende effecten van lesinurad als toevoeging aan een *adequate dosis* allopurinol te kunnen doen. Daarbij weten we niet hoe toevoeging van lesinurad de jichtaanvalsfrequentie in deze subgroep beïnvloedt. We concluderen dat lesinurad als aanvullende behandeling bij volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet was bereikt met een geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen, een *therapeutische minderwaarde* heeft vanwege onvoldoende gegevens over de effectiviteit bij patiënten die volgens de Nederlandse richtlijnen een adequate dosis xanthine-oxidaseremmer hebben ontvangen.

De meest gemelde ongunstige effecten tijdens behandeling met 200 mg lesinurad zijn influenza, gastro-oesofageale refluxziekte, hoofdpijn en verhoogde creatinewaarde in het bloed. De ernstige bijwerkingen nierfalen, nierinsufficiëntie en nefrolithiase zijn soms voorgekomen. Een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire ongunstige effecten lijkt onwaarschijnlijk, maar wordt nader onderzocht. Het potentieel verhoogde risico op hyperuricosurie, de mogelijke schadelijke gevolgen daarvan voor de nieren, en het eventueel verhoogde risico op cardiovasculaire ongunstige effecten zijn goed te managen als de behandelvoorwaarden in de SmPC worden opgevolgd. Er is geen subgroepinformatie gepresenteerd over de ongunstige effecten bij patiënten die een *adequate dosering* allopurinol monotherapie of febuxostat monotherapie ontvingen alvorens lesinurad aan de behandeling werd toegevoegd.

Vanwege de therapeutische minderwaarde zijn de indirecte vergelijkingen met de vergelijkende behandelingen benzbromaron en/of febuxostat niet meer relevant.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport lesinurad (Zurampic®), in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer, voor de aanvullende behandeling van hyperurikemie bij volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi) | 1 november 2018

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

Stimuleer ter preventie van (verergering van) met jicht geassocieerde comorbiditeit een gezonde leefstijl: gewichtsreductie bij overgewicht, gevarieerde voeding, ruime vochtinname, beperkt alcoholgebruik, niet roken en voldoende beweging.

Behandel een acute jichtaanval kortdurend met een hoge dosering orale NSAID's, orale glucocorticoïden of colchicine, afhankelijk van de comorbiditeit en comedicaatie van de patiënt. Wissel van middel als na 3–5 dagen geen verbetering optreedt. Start bij recidiverende jichtaanvallen of jichttophi profylaxe met allopurinol als urinezuurverlagende therapie. Ga bij onvoldoende effect of onaanvaardbare bijwerkingen en aantoonbare uraatafzetting over op febuxostat. Benzbromaron is derde keus.

4.2 Nieuw advies

Stimuleer ter preventie van (verergering van) met jicht geassocieerde comorbiditeit een gezonde leefstijl: gewichtsreductie bij overgewicht, gevarieerde voeding, ruime vochtinname, beperkt alcoholgebruik, niet roken en voldoende beweging.

Behandel een acute jichtaanval kortdurend met een hoge dosering orale NSAID's, orale glucocorticoïden of colchicine, afhankelijk van de comorbiditeit en comedicaatie van de patiënt. Wissel van middel als na 3–5 dagen geen verbetering optreedt. Start bij recidiverende jichtaanvallen of jichttophi profylaxe met allopurinol als urinezuurverlagende therapie. Ga bij onvoldoende effect of onaanvaardbare bijwerkingen en aantoonbare uraatafzetting over op febuxostat. Benzbromaron is derde keus.

Er zijn onvoldoende gegevens over de effectiviteit en veiligheid van lesinurad als aanvullende behandeling bij volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi), bij wie de urinezuurstreefwaarde in serum niet was bereikt met een geschikte dosis xanthine-oxidaseremmer alleen.

5 Literatuur

1. Nederlands Huisartsengenootschap (NHG). Standaard Artritis. 2017;
2. Reumafonds. <http://www.reumafonds.nl/informatie-voor-doelgroepen/patienten/vormen-van-reuma/jicht>. 2018;
3. The Menarini Group. https://www.adenuric.nl/images/674886_brochure_jicht.pdf. 2015;
4. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR). Richtlijn Jicht. 2013;
5. Van Leeuwen K. Risicofactoren en behandeling van jicht. Huisarts en Wetenschap 2016;59:
6. Zorginstituut Nederland (ZIN). <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/jicht>. 2018;
7. European Medicines Agency (EMA). SmPC lesinurad (Zurampic). 2016;
8. Janssens HJEM. Controverse over profylactische urinezuurverlaging bij jicht. Geneesmiddelen Bulletin 2018;52:9-10.
9. European Medicines Agency (EMA). SmPC allopurinol (Zyloric). 1987;
10. European Medicines Agency (EMA). SmPC febuxostat (Adenuric). 2008;
11. European Medicines Agency (EMA). EPAR lesinurad (Zurampic). 2016;
12. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). Arthritis Rheumatol 2017;69:203-12.
13. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). Ann Rheum Dis 2017;76:811-20.
14. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, 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;68:51-6.
15. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. Arthritis Rheumatol 2017;69:1903-13.
16. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR). Standpunt Nederlandse Vereniging voor Reumatologie over febuxostat. 2010;
17. European Medicines Agency (EMA). SmPC benzbromaron (Desuric). 1972;
18. Zorginstituut Nederland (ZIN). Pakketadvies febuxostat (Adenuric). 2014;
19. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD010457.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport lesinurad (Zurampic®), in combinatie met een xanthine-oxidaseremmer, voor de aanvullende behandeling van hyperurikemie bij volwassen patiënten met jicht (met of zonder tofi) | 1 november 2018

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Vraagstelling 1: Lesinurad+allopurinol vergeleken met allopurinol, febuxostat en benzbromaron bij patiënten met jicht					
Saag, 2017 ¹² CLEAR1	Fase 3, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie [ITT]* <i>Screeningsperiode:</i> ~28 dagen inclusief een <i>run-in</i> periode van ~14 dagen waarin jichtaanval profylaxe werd geïnitieerd (5 maanden). <i>Follow-up:</i> 12 maanden	N=607 (ITT*=603) (Screening: N=2377)	Volwassenen 18-85 jaar met diagnose jicht (ACR criteria) en onvolledige respons bij <i>standard-of-care</i> allopurinol**, sUA-waarden $\geq 0,387$ mmol/l ($\geq 6,5$ mg/dl) bij screening, $\geq 0,357$ mmol/l ($\geq 6,0$ mg/dl) ~7 dagen voor aanvang van behandeling en twee of meer jichtaanvallen in de afgelopen 12 maanden.	Lesinurad 200 mg + allopurinol** Lesinurad 400 mg + allopurinol** Placebo + allopurinol**	Primair Proportie patiënten met sUA 0,357 mmol/l (<6,0 mg/dl) na 6 maanden. Key secundair <ul style="list-style-type: none"> Gemiddeld aantal jichtaanvallen waarvoor behandeling noodzakelijk is*** gedurende follow-up maand 6 t/m 12; Volledige resolutie van ≥ 1 target tofus**** op 12 maanden. Secundair o.a. veiligheid.
Bardin, 2017 ¹³ CLEAR2	Fase 3, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie [ITT]* <i>Screeningsperiode:</i> ~28 dagen inclusief een <i>run-in</i> periode van ~14 dagen waarin jichtaanval profylaxe werd geïnitieerd (5 maanden). <i>Follow-up:</i> 12 maanden	N=611 (ITT*=610) (Screening: N=2199)	Volwassenen 18-85 jaar met diagnose jicht (ACR criteria) en onvolledige respons bij <i>standard-of-care</i> allopurinol**, sUA-waarden $\geq 0,387$ mmol/l ($\geq 6,5$ mg/dl) bij screening, $\geq 0,357$ mmol/l ($\geq 6,0$ mg/dl) ~7 dagen voor aanvang van behandeling en twee of meer jichtaanvallen in de afgelopen 12 maanden.	Lesinurad 200 mg + allopurinol** Lesinurad 400 mg + allopurinol** Placebo + allopurinol**	Primair Proportie patiënten met sUA <0,357 mmol/l (<6,0 mg/dl) na 6 maanden. Key secundair <ul style="list-style-type: none"> Gemiddeld aantal jichtaanvallen waarvoor behandeling noodzakelijk is*** gedurende follow-up maand 6 t/m 12; Volledige resolutie van ≥ 1 target tofus**** op 12 maanden. Secundair o.a. veiligheid.
Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende	Relevante uitkomstmaten

				behandeling	
Reinders, 2009 ¹⁴	Prospectieve, multicenter, open-label, 2-fase RCT [PP en ITT] <i>Screening: Fase 1: 2 maanden waarin patiënten werden behandeld met 300 mg allopurinol/dag</i> <i>Follow-up: 2 maanden (Fase 2)</i>	N=55 (ITT=62) (Screening: N=96)	Volwassenen met diagnose jicht en onvolledige respons bij 300 mg allopurinol/dag, sUA-waarden >0,30 mmol/l bij screening en bij aanvang van behandeling met benzbromaron of probenecide	Fase 1: 300 mg allopurinol Fase 2: 200 mg benzbromaron 2 g probenecide	Proportie patiënten met sUA <0,30 mmol/l (<5,0 mg/dl) na 2 maanden.
Vraagstelling 2: Lesinurad+febuxostat vergeleken met febuxostat en benzbromaron bij patiënten met jicht?#					
Dalbeth, 2017 ¹⁵ CRYSTAL	Fase 3, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie <i>Screeningsperiode: ~35 dagen inclusief een run-in periode van ~21 dagen waarin jichtaanval profylaxe werd geïnitieerd (5 maanden) en febuxostat gestart.</i> <i>Follow-up: 12 maanden</i>	N=330 (ITT*=324)	Volwassenen 18-85 jaar met diagnose jicht (ACR criteria) en ≥1 meetbare tofus op de handen/polsen en/of voeten/enkels die al dan niet eerder zijn behandeld met een urinezuurverlagend middel. sUA waarden moesten ≥0,476 mmol/l (≥8,0 mg/dl) zijn bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren met urinezuurverlagende medicijnen en ≥0,357 mmol/l (≥6,0 mg/dl) bij degenen die wel eerder een urinezuurverlagende behandeling ondergingen.	Lesinurad 200 mg + febuxostat 80 mg (n=106) Lesinurad 400 mg + febuxostat 80 mg (n=109) Placebo + febuxostat 80 mg (n=109)	Primair sUA <0,297 mmol/l (<5,0 mg/dl) na 6 maanden. Key secundair • Volledige resolutie van ≥1 target tofus**** op 12 maanden. • Complete of partiële resolutie (≥50% vermindering in oppervlak) van ≥1 target tofus**** op 12 maanden. Secundair o.a. veiligheid

CCT: quasi-randomised controlled clinical trial; **ITT:** intention to treat; **RCT:** randomised controlled trial; **sUA:** serumurinezuur

* De ITT populatie omvatte alle gerandomiseerde patiënten die ≥1 dosis van de gerandomiseerde studiemedicatie ontvingen.

** Standard-of-care allopurinol: Een stabiele dosis allopurinol van 300-800/900 mg/dag (afhankelijk van de lokaal geregistreerde maximale dosering), of 200 mg/dag bij patiënten met matige nierinsufficiëntie, als de enige urinezuurverlagende behandeling voor ≥8 weken voorafgaand aan de screening.

*** Alleen jichtaanvallen waarvoor het gebruik van colchicine, analgetica en/of anti-inflammatoire medicatie noodzakelijk was, werd geïnccludeerd in de analyses van jichtaanvallen. Onder 'waarvoor behandeling noodzakelijk is' wordt verstaan zowel verhogen van de huidige medicatie als starten van nieuwe medicatie.

**** Target tofi zijn ≥5 mm en ≤20 mm in de langste diameter en aanwezig op handen/polsen of voeten/enkels.

Er zijn geen studies beschikbaar die de effectiviteit van (placebo+)febuxostat direct vergelijken met (placebo+)benzbromaron waarmee we lesinurad+febuxostat indirect kunnen vergelijken met benzbromaron monotherapie. Bovendien concludeerden zowel het Zorginstituut¹⁸ als Kydd et al. in een Cochrane review (2014)¹⁹ dat er onvoldoende evidentie is om conclusies te trekken over de effectiviteit van benzbromaron in vergelijking met febuxostat. We beperken ons daarom tot de registratiestudie CRYSTAL waarin lesinurad+febuxostat direct wordt vergeleken met placebo+febuxostat.

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Literatuursearch 1a: *gout AND (lesinurad OR Zurampic) AND allopurinol*

Reden van exclusie	Eerste auteur, jaar van publicatie
Expert opinie	Robinson, 2017
Fase II studie	Perez-Ruiz, 2016; Sundy, 2011
Niet-systematische review	Bruhn, 2016; Deeks, 2017
Subgroep analyse CLEAR1 en CLEAR 2: nierfunctie	Saag, 2015
Fase I studie	Shen, 2017
Conference abstract	Saag, 2015; Bardin, 2015; Gupta, 2016; Hagerty, 2011; Perez-Ruiz, 2013; Bardin, 2016; Tausche, 2015; Saag, 2016; Becker, 2016; Terkeltaub, 2016

Literatuursearch 2a: *gout AND (lesinurad OR Zurampic) AND febuxostat*

Reden van exclusie	Eerste auteur, jaar van publicatie
Fase I studie	Fleischmann, 2014; Shen, 2017
Niet-systematische review	Deeks, 2017; Bruhn, 2016; Gupta, 2017
Conferences abstract	Dalbeth, 2015; Dalbeth, 2015; Dalbeth, 2015; Dalbeth, 2015; Bardin, 2016; Tausche, 2015; Becker, 2016; Terkeltaub, 2017

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ⁷	2016	Samenvatting van de productkenmerken lesinurad (Zurampic)
EMA ¹¹	2016	European Public Assessment Report (EPAR) lesinurad (Zurampic)
NVR ⁴	2013	Richtlijn Jicht
NHG ¹	2017	Standaard Artritis
ZIN ⁶	2018	Farmacotherapeutisch Kompas: Indicatietekst Jicht

Bijlage 4: Risk of bias tabel

Subgroep CLEAR1+CLEAR2 (Saag [2016]+Bardin[2016])	Random sequence generation (selection bias)	⊖
	Allocation concealment (selection bias)	⊕
	Blinding of participants and personnel (performance bias)	⊕
	Blinding of outcome assessment (detection bias)	⊕
	Incomplete outcome data (attrition bias)	⊕
	Selective reporting (reporting bias)	⊖
	Other bias	?

Toelichting bij Risk of bias tabel:

Risk of bias bij random sequence generation (selection bias): Het betreft een post-hoc analyse. We hebben geen inzage in de baselinewaarden van de subgroepen. We weten dus niet of subgroepen bij aanvang van de studie wel overeenkwamen.

Risk of bias bij selective reporting (reporting bias): Alleen subgroepinformatie van de uitkomstmaat *serumurinezuurstreefwaarde* is gepresenteerd. We weten niet wat het effect is van lesinurad als aanvullende behandeling op een *adequate dosis* allopurinol monotherapie of febuxostat monotherapie bij de andere drie cruciale uitkomstmaten: jichtaanvalsfrequentie, incidentie ernstige ongunstige effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Unknown risk of bias bij other bias: De subgroepen van CLEAR1 en CLEAR2 zijn gepooled. Subgroepinformatie per CLEAR studie is niet beschikbaar. We kunnen daarom niet achterhalen of er sprake is van consistente resultaten in beide studies.

