

## SCHEDA FARMACO

<b>Principio attivo (nome commerciale)</b>	Febuxostat (Adenuric)	
<b>Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta</b>	<p>28 cpr rivestite da 80 e 120 mg</p> <p>Posologia: la dose orale raccomandata di ADENURIC è di 80 mg una volta al giorno e l'assunzione può avvenire indifferentemente sia vicino sia lontano dai pasti. Con valori sierici di acido urico &gt; 6 mg/dL (357 mcmol/L) dopo 2-4 settimane, può essere presa in considerazione l'assunzione di ADENURIC 120 mg una volta al giorno</p> <p>Prezzo al pubblico: 41,36 Euro Prezzo ex factory: 25,06 Euro</p> <p>Regime di rimborsabilità: fascia A. Rimborso condizionato dall'adempimento delle condizioni riportate in nota AIFA N. 91.</p> <p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trattamento dell'iperuricemia cronica con anamnesi o presenza di tofi e/o di artrite gottosa in soggetti che non siano adeguatamente controllati con allopurinolo o siano ad esso intolleranti.</li> </ul> <p>Ditta: Menarini</p>	
<b>Indicazione terapeutica</b>	Trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa un'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa).	
<b>Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)</b>	Considerando un anno di trattamento, la spesa è di 326 Euro per paziente.	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
<b>Uso potenziale in Area Vasta</b>	Numero di pazienti (anno)	Non disponibile
	Ipotesi di spesa annua	Sono state richieste circa 100 confezioni all'anno per un totale di 2.506 Euro.

### Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Trattamento della gotta in pazienti con concentrazione di urati di almeno 8 mg/dl	febuxostat 120 mg (FEB120) (251)  febuxostat 80 mg (FEB80) (256)	allopurinolo 300 mg (ALL) (253)	Percentuale di soggetti con concentrazione di urato serico inferiore a 6 mg/dl nelle ultime 3 misurazioni mensili	53% FEB80 vs 21% ALL (p<0,001) 62% FEB120 vs 21% ALL (p<0,001)	Becker et al. 2005 <sup>1</sup>
			Percentuale di soggetti con concentrazioni di urato serico inferiore a 6 mg/dl ad ogni visita	74% FEB80 vs 36% ALL (p<0,001) 80% FEB120 vs 36% ALL (p<0,001)	
			Percentuale di soggetti con attacchi acuti di gotta che richiedevano trattamento dalla settimana 9 fino alla 52	64% FEB80 vs 64% ALL (p=0,99) 70% FEB120 vs 64% ALL (p=0,23)	
Trattamento della gotta in pazienti con concentrazione di urati di almeno 8 mg/dl	febuxostat 120 mg (FEB120) (200)  febuxostat 80 mg (FEB80) (174)  febuxostat 240 mg (FEB240) (86)	allopurinolo (ALL) (211)  placebo (101)	Percentuale di soggetti con concentrazione di urato serico inferiore a 6 mg/dl nelle ultime 3 misurazioni mensili	48% FEB80 vs 22% ALL (p<0,001) 65% FEB120 vs 22% ALL (p<0,001) 69% FEB240 vs 22% ALL (p<0,001)	Schumacher et al. 2008 <sup>2</sup>
			Percentuale di soggetti con concentrazione di urato serico inferiore a 6mg/dl alla settimana 28	FEB80 76% vs 41% ALL (p<0,05) FEB120 87% vs 41% ALL (p<0,05) FEB240 94% vs 41% ALL (p<0,05)	



			Percentuale di soggetti con attacchi acuti di gotta che richiedevano trattamento alla settimana 8	36% FEB120 vs 23% ALL (p<0,05) 46% FEB240 vs 23% ALL (p<0,05) 28% FEB 80 vs 23% ALL (p>0,05)	
Trattamento della gotta in pazienti con concentrazione di urati di almeno 8 mg/dl	febuxostat 40 mg (FEB40) (632)  febuxostat 80 mg (FEB80) (756)	allopurinolo (ALL) (620)	Percentuale di soggetti con concentrazione di urato serico inferiore a 6 mg/dl alla visita finale	67,1% FEB80 vs 45,2% FEB40 (p<0,001)  45,2% FEB80 vs 42,1% ALL (p<0,001)	Becker et al. 2010 <sup>3</sup>
			Percentuale di soggetti con insufficienza renale che ottengono una concentrazione di urato serico inferiore a 6 mg/dl alla visita finale	71,6% FEB80 vs 49,7% FEB40 (p<0,001)  71,6% FEB80 vs 42,3% ALL (p<0,001)	

Abbreviazioni: FEB40= febuxostat 40 mg, FEB80= febuxostat 80 mg, FEB240= febuxostat 240, ALL= allopurinolo.

NOTA: negli studi di cui sopra febuxostat è stato valutato come prima linea di trattamento quindi in una popolazione di pazienti diversa da quella identificata nella nota AIFA 91.

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza le reazioni avverse più comuni sono state: l'alterazione della funzione epatica (3,5%), la diarrea (2,7%), il mal di testa (1,8%) , la nausea (1,7%) e il rash (1,5%).

### Confronti indiretti

Non disponibili



**Spesa per paziente (posologia/durata) con la nuova terapia**

<b>Principio attivo (SPECIALITA')</b>	<b>Confezione</b>	<b>Prezzo Ex-factory (Euro)</b>	<b>Numero di unità posologiche necessarie per un anno di trattamento (cpr)</b>	<b>Costo terapia per paziente (Euro)</b>	<b>Situazione contrattuale/modalità di acquisto</b>
febuxostat (ADENURIC)	28 cpr da 80 mg	25,06	365	327	nuovo prodotto

**Spesa per paziente (posologia/durata) con il trattamento di riferimento**

<b>Principio attivo (SPECIALITA')</b>	<b>Confezione</b>	<b>Prezzo di cessione ESTAV centro (Euro)</b>	<b>Numero di unità posologiche necessarie per un anno di trattamento (cpr)</b>	<b>Costo terapia per paziente (euro)</b>	<b>Situazione contrattuale/modalità di acquisto</b>
ALLOPURINOLO MOLTENI	50cpr da 100 mg	0,75	1095	16,42*	Economia 03/15
allopurinolo (ZYLORIC)	30CPR DIV 300MG	0,64	365	7,78*	715/2010
allopurinolo (ZYLORIC)	50CPR DIV 100MG	0,99	1095	21,68*	715/2010

\*considerando una dose media di 300 mg/die<sup>1-3</sup>



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) • [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)

<p><b>Rapporto costo-efficacia (se applicabile)</b></p>	<p>La ricerca ha selezionato 20 studi di cui solo uno è risultato pertinente alla valutazione di febuxostat. Si tratta di un'analisi di costo-efficacia finanziata dalla Menarini e presentata allo Scottish Medicines Consortium (SMC) e al National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in sede di valutazione. Tale analisi ha utilizzato un modello di Markov che ha considerato un orizzonte temporale di 5 anni.<sup>4</sup></p> <p>In questo studio, gli autori hanno valutato l'impiego di febuxostat in seconda linea di trattamento, dopo il fallimento di allopurinolo al dosaggio di 300 mg giornalieri, stimando un rapporto di costo-efficacia di 3.578£ per QALY guadagnati (535£ incrementali/0,15 QALYs incrementali). Nel caso invece in cui febuxostat venga somministrato a pazienti che non rispondono ad allopurinolo, se confrontato con nessun trattamento, il rapporto di costo-efficacia di febuxostat sale a 5.529£ per QALY guadagnati pur rimanendo abbondantemente all'interno della soglia di accettabilità.<sup>4</sup></p> <p>Considerando invece il sottogruppo di pazienti affetti da insufficienza renale lieve o moderata, febuxostat, confrontato con allopurinolo alle dosi di 100 o 200 mg, produce un ICER di 3.613£.<sup>4</sup></p> <p>Ricerca Medline condotta il giorno 19/06/2014 con le seguenti parole chiave: febuxostat AND (cost OR effectiveness).</p>
<p><b>Report di HTA (se applicabile)</b></p>	<p>Lo SMC ha pubblicato un report di HTA su febuxostat nell'agosto del 2010.<sup>5</sup> A seguito della valutazione dei risultati dei trials clinici, che hanno tuttavia analizzato l'impiego di febuxostat come prima linea di trattamento, e dell'analisi farmaco-economica elaborata dalla ditta,<sup>4</sup> lo SMC ha deciso di autorizzare l'impiego del farmaco solo nei pazienti che non rispondono alla terapia con allopurinolo o che sono intolleranti o non eleggibili al trattamento con questo farmaco.<sup>5</sup></p> <p>Il NICE ha pubblicato un report relativo all'impiego di febuxostat nel 2008 (aggiornato nel 2011).<sup>6</sup> Secondo tale report, febuxostat confrontato con allopurinolo alla dose di 300 mg/die, ha un ICER che varia da 15.000£ a 81.000£ a causa dell'incerto esito a lungo termine legato all'impiego</p>



	del farmaco. Secondo l'agenzia britannica inoltre, il comparator impiegato negli studi clinici non è adeguato poiché nella pratica clinica, la dose di allopurinolo può essere aumentata fino a 900 mg/die. Tuttavia, dato che non vi sono dati relativi all'impiego di questo dosaggio, non è stata condotta un'analisi di costo-efficacia. Riguardo alla decisione finale, Il NICE, analogamente allo SMC, ha raccomandato l'impiego di febuxostat solo nei pazienti intolleranti all'allopurinolo o in quelli in cui l'allopurinolo è controindicato. <sup>6</sup>
<b>Classificazione innovazione</b>	Innovazione ("Me-Too") Tipo B
<b>Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro</b>	ND
<b>Data di redazione della scheda</b>	19/06/2014
<b>Estensore della scheda</b>	
<b>Commenti dell'estensore della scheda</b>	<p>I risultati dei trials relativi all'impiego di febuxostat ne dimostrano la superiorità rispetto ad allopurinolo alla dose di 300 mg/die in termini di percentuale di pazienti che mantengono un livello di urati al di sotto del valore target di 6 mg/dl, ma non dimostrano una significativa diminuzione degli attacchi acuti di gotta. Tali studi però, hanno valutato l'impiego di febuxostat per la prima linea di trattamento come alternativa all'allopurinolo e non nel caso di fallimento alla terapia con questo farmaco. Tuttavia, le indicazioni cliniche per febuxostat, in base alla nota 91 di AIFA, riguardano il suo impiego come seconda linea di terapia.</p> <p>Da un punto di vista economico, il costo della terapia con febuxostat è notevolmente superiore rispetto al costo della terapia con allopurinolo anche se dall'analisi di costo efficacia condotta dalla ditta emerge che febuxostat ha un profilo economico favorevole se impiegato sia in prima che in seconda linea di terapia.<sup>4</sup></p> <p>In conclusione, non essendo disponibili dati di efficacia relativi alla popolazione di pazienti indicata come target per il trattamento con febuxostat, si suggerisce di non approvare il prodotto.</p>
<b>Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego</b>	
<b>Richiesta portale numero:</b>	10222



Abbreviazioni: ND=non disponibile.

NOTA: L'innovazione può essere classificata in: 1) Innovazione ("Assoluta") Tipo A (studio comparativo che documenta la superiorità del nuovo prodotto rispetto all'intervento di riferimento); 2) Innovazione ("Me-Too") Tipo B (studio comparativo che documenta la equi-efficacia tra il nuovo prodotto e l'intervento di riferimento); 3) Non Innovativo: (nessuno studio comparativo).<sup>7-8</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2450-61.
2. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt Bet 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. doi: 10.1002/art.24209.
3. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher Cet 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. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
4. Beard SM, von Scheele BG, Nuki G, Pearson IV. Cost-effectiveness of febuxostat in chronic gout. *Eur J Health Econ.* 2014 Jun;15(5):453-63. doi: 10.1007/s10198-013-0486-z.
5. Scottish Medicines Consortium (SCM). Assessment report on febuxostat, n. 637/10. August 2010. Available at: <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/febuxostat-Adenuric-FINAL-August-2010.pdf>. Last accessed: 31/07/2014.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Febuxostat for the management of hyperuricaemia in people with gout. NICE technology appraisals [TA164]. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA164>. Last accessed: 31/07/2014.
7. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web: <http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 Luglio 2013).
8. Adami S, Ciampalini S, Dell'Aera M, Di Turi R, Ferrarese A et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. *Int J Clin Pharm.* 2012 Apr;34(2):259-62. doi: 10.1007/s11096-012-9618-2.



ESTAV Centro • Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 • Telefono 055 6577 328-453 • Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 • [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) • [direzione@estav-centro.toscana.it](mailto:direzione@estav-centro.toscana.it)