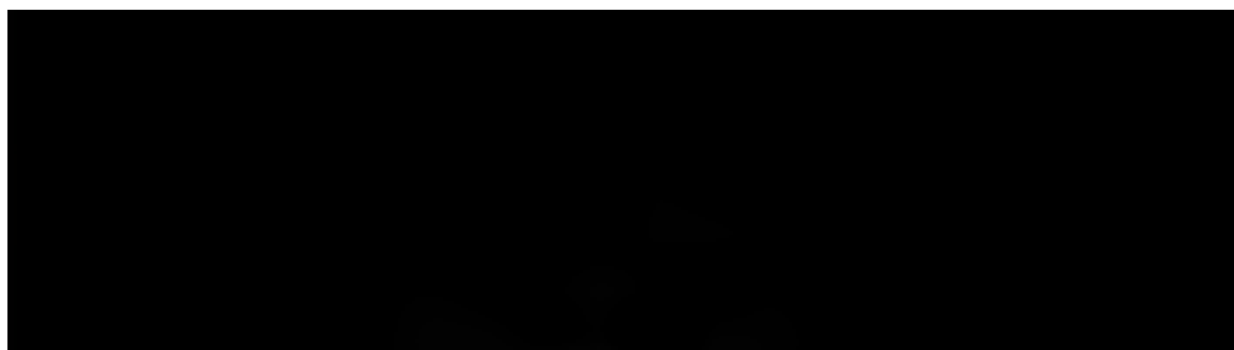


Adenuric® (febuksostat) w leczeniu hiperurykემii

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa
październik 2015

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie uaktualnione zgodnie z recenzją analityków AOTMiT

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie przy ul. Cybernetyki 7B,
02-677 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy.....	11
Streszczenie.....	13
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	15
1.1 Populacja.....	15
1.1.1 Definicja.....	15
1.1.1.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej.....	15
1.1.1.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza.....	15
1.1.2 Etiologia i patogenez.....	15
1.1.2.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej.....	15
1.1.2.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza.....	16
1.1.3 Obraz kliniczny.....	17
1.1.3.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej.....	17
1.1.3.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza.....	17
1.1.4 Epidemiologia.....	18
1.1.4.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej.....	18
1.1.4.1.1 Ogólne dane dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na dnę moczanową.....	18
1.1.4.1.2 Szacowanie populacji docelowej w leczeniu przewlekłej hiperurykემii.....	18
1.1.4.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza.....	20
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	21
1.1.5.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej.....	21
1.1.5.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza.....	22
1.1.6 Leczenie.....	23
1.1.6.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej.....	23
1.1.6.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza.....	24
1.1.7 Wytyczne kliniczne.....	25
1.1.7.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej.....	25
1.1.7.1.1 Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (2012).....	25
1.1.7.1.2 Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (2014).....	26
1.1.7.1.3 Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (2007).....	27

1.1.7.1.4	Podsumowanie wytycznych	28
1.1.7.2	Hiperurykemia w zespole rozpadu guza.....	30
1.1.7.2.1	Wytyczne w oparciu o przegląd dowodów klinicznych (Coiffier 2008).....	30
1.1.7.2.2	British Committee for Standards in Haematology	31
1.1.7.2.3	Podsumowanie wytycznych	33
1.1.8	Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych	34
1.1.8.1	Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	34
1.1.8.2	Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	34
1.2	Interwencja	36
1.2.1	Adenuric®.....	36
1.3	Komparatory.....	40
1.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatora (technologia opcjonalna)	40
1.3.2	Charakterystyka komparatora (Allopurinol).....	41
1.3.3	Sposobu i poziom finansowania technologii opcjonalnej	43
1.4	Oceniane punkty końcowe	43
2	Cel pracy	45
3	Metodyka.....	46
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych	46
3.1.1	Strategia	46
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania	47
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	48
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych	48
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	48
3.1.6	Skuteczność leczenia	49
3.1.7	Bezpieczeństwo leczenia.....	49
4	Wyniki przeglądu systematycznego	50
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	50
4.2	Opracowania wtórne	51
4.2.1	Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	52
4.2.1.1	Tayar 2013 (Przegląd Cochrane).....	52

4.2.1.2	Ye 2013	53
4.2.1.3	Faruque 2013.....	54
4.2.1.4	Castrejon 2014.....	55
4.2.1.5	Seth 2014 (Przegląd Cochrane)	56
4.2.1.6	Podsumowanie	57
4.2.2	Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	57
4.3	Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych.....	57
5	Analiza wyników badań pierwotnych.....	60
5.1	Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	60
5.1.1	Febuksostat w dawce 80 mg/dobę	60
5.1.1.1	Skuteczność	60
5.1.1.1.1	Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy	61
5.1.1.1.2	Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu	62
5.1.1.1.3	Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu	63
5.1.1.1.4	Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty	63
5.1.1.1.5	Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu	64
5.1.1.1.6	Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty.....	65
5.1.1.1.7	Zmiana liczby guzków dnawych	66
5.1.1.1.8	Zmiana wielkości guzków dnawych.....	67
5.1.1.1.9	Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni 68	
5.1.1.1.10	Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii.....	68
5.1.1.2	Bezpieczeństwo	70
5.1.1.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	70
5.1.1.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	71
5.1.1.2.3	Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	72

5.1.1.2.4	Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane.....	73
5.1.1.2.5	Zgony	73
5.1.1.2.6	Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	74
5.1.2	Febuksostat w dawce 120 mg/dobę.....	75
5.1.2.1	Skuteczność	75
5.1.2.1.1	Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy	76
5.1.2.1.2	Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu	77
5.1.2.1.3	Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu	78
5.1.2.1.4	Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty	78
5.1.2.1.5	Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu	79
5.1.2.1.6	Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty.....	80
5.1.2.1.7	Zmiana liczby guzków dnawych	81
5.1.2.1.8	Zmiana wielkości guzków dnawych.....	81
5.1.2.1.9	Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni	82
5.1.2.1.10	Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii.....	83
5.1.2.2	Bezpieczeństwo	84
5.1.2.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	84
5.1.2.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane	85
5.1.2.2.3	Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	85
5.1.2.2.4	Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane.....	86
5.1.2.2.5	Zgony	86
5.1.2.2.6	Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	87
5.1.3	Dodatkowe doniesienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa febuksostatu w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w dnie moczanowej	87
5.1.3.1	Skuteczność	88
5.1.3.2	Bezpieczeństwo	90

5.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	93
5.2.1 Skuteczność	94
5.2.1.1 Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy	94
5.2.1.2 Zmiana poziomu kreatyniny w osoczu	95
5.2.1.3 Utajony (laboratoryjny) TLS	95
5.2.1.4 Jawny klinicznie TLS	95
5.2.1.5 Odpowiedź kliniczna	96
5.2.2 Bezpieczeństwo	96
5.2.2.1 Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	96
6 Dyskusja i ograniczenia	99
6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	99
6.2 Zidentyfikowane ograniczenia	108
6.3 Wyniki innych analiz	109
6.4 Siła dowodów	110
7 Podsumowanie i wnioski	111
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	113
Aneks 2. Prace włączone do opracowania	114
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	116
Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach	118
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	120
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	123
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach	126
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań dla febuksostatu	128
Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health	131
Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych	134
Aneks 11. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA	141
Spis tabel	144



Spis rycin	147
Piśmiennictwo	149

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTC	Antiplatelet Trialists' Collaboration
ATP	adenozynotrójfosforan
b.d.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
cTLS	kliniczna postać zespołu rozpadu guza (ang. <i>clinical tumor lysis syndrome</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową
EMA	European Medicines Agency
FBX	febuksostat
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
ITLS	utajona (laboratoryjna) postać zespołu rozpadu guza (ang. <i>laboratory tumor lysis syndrome</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNTB	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać pozytywny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać negatywny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PP	analiza zgodna z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TLS	zespół rozpadu guza (ang. <i>tumor lysis syndrome</i>)



WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)
XOI	inhibitor oksydazy ksantynowej

Streszczenie

Analiza problemu

Hiperurykemia jest to stan chorobowy, w którym stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi wynosi powyżej 7 mg/dl (420 μmol/l). Długotrwałe podniesienie poziomu kwasu moczowego w organizmie prowadzi do krystalizacji oraz fagocytozy kryształów moczanu sodu w płynie stawowym oraz powstawania złogów kryształów w tkankach, szczególnie w stawach, nerkach, skórze oraz innych narządach, upośledza ich funkcje oraz powoduje dolegliwości bólowe. Dna moczanowa rozwija się u co piątej osoby ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego.

Zespół rozpadu guza jest to zespół złożonych zaburzeń metabolicznych (hiperfosfatemia, hiperkaliemia, hipokalcemia i hiperurykemia) występujących u chorych na nowotwory w następstwie szybkiego rozpadu komórek i uwolnienia ich składników do układu krążenia. Zespół rozpadu guza może wystąpić w pierwszych dniach leczenia cytoredukcyjnego, ale niekiedy również spontanicznie (tj. przed leczeniem). Najczęściej TLS występuje u chorych na nowotwory o wysokiej frakcji proliferacyjnej, dużej całkowitej masie komórek i dużej podatności na leczenie (chłoniak/białaczka Burkitta, ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa).

Cel pracy

Celem niniejszego przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania febuksostatu w leczeniu przewlekłej hiperurykემii oraz w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (PubMed), Embase (Elsevier) oraz The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne). Ryzyko błędu systematycznego badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa febuksostatu 6 badań porównujących febuksostat z allopurinolem (5 badań dla przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej i 1 badanie dla przewlekłej hiperurykემii w zespole rozpadu guza).

Na podstawie analizy badań dotyczących **leczenia przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej**, dla porównania bezpośredniego febuksostatu w dawce 80 mg na dobę z allopurinolem stwierdzono wyższą skuteczność febuksostatu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl (w ciągu ostatnich 3 miesięcy, w 28. i 52. tygodniu oraz podczas ostatniej wizyty);
- zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy (pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu oraz pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty).

Pod względem pozostałych punktów końcowych febeksostat w dawce 80 mg na dobę oraz allopurinol były porównywalne.

W przypadku oceny bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między febeksostatem w dawce 80 mg na dobę a allopurinolem. Wyjątek stanowią zdarzenia niepożądane ogółem, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie febeksostatu.

Dla porównania bezpośredniego **febeksostatu w dawce 120 mg na dobę i allopurinolu** wykazano, iż febeksostat był istotnie statystycznie lepszy od allopurinolu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl (w ciągu ostatnich 3 miesięcy, w 28. i 52. tygodniu oraz podczas ostatniej wizyty);
- zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy (pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu oraz pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty).

Febeksostat w dawce 120 mg na dobę uzyskał istotnie statystycznie mniej korzystny wynik pod względem częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni. Biorąc jednak pod uwagę, że zgodnie z zapisami ChPL dawka febeksostatu 120 mg na dobę jest wskazana dopiero po nieskuteczności dawki 80 mg na dobę, wnioskowanie na podstawie dostępnych danych jest ograniczone, ponieważ nie zidentyfikowano populacji pacjentów, u których leczenie dawką 80 mg/dobę jest nieskuteczne.

W przypadku oceny bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między febeksostatem w dawce 120 mg na dobę a allopurinolem. Wyjątek stanowią zdarzenia niepożądane ogółem, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie febeksostatu.

Na podstawie analizy badań dotyczących **zapobiegania i leczenia przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia (TLS)**, dla porównania bezpośredniego **febeksostatu w dawce 120 mg na dobę z allopurinolem** stwierdzono wyższą skuteczność febeksostatu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy (pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu wyrażona w postaci średniej wartości pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA1-8)).

W przypadku pozostałych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa) nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między febeksostatem w dawce 120 mg na dobę a allopurinolem.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie febeksostatu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną zarówno w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej, jak i w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykემii w nowotworach krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem TLS. W obu tych wskazaniach skuteczność terapii febeksostatem jest wyższa w stosunku do allopurinolu stosowanego w standardowych dawkach, przy jednoczesnym porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja

1.1.1.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

Hiperurykemia jest to stan chorobowy, w którym stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi wynosi powyżej 7 mg/dl (420 $\mu\text{mol/l}$). Długotrwałe podniesienie poziomu kwasu moczowego w organizmie prowadzi do krystalizacji oraz fagocytozy kryształów moczanu sodu w płynie stawowym oraz powstawania złogów kryształów w tkankach, szczególnie w stawach, nerkach, skórze oraz innych narządach, upośledza ich funkcje oraz powoduje dolegliwości bólowe.¹

Zdefiniowano również pojęcie górnej granicy prawidłowego stężenia kwasu moczowego w surowicy, która wynosi odpowiednio:

- 5,2 mg/dl (310 $\mu\text{mol/l}$) u mężczyzn;
- 4,0 mg/dl (240 $\mu\text{mol/l}$) u kobiet przed menopauzą;
- 4,7 mg/dl (280 $\mu\text{mol/l}$) u kobiet po menopauzie.

Wartości wyższe od podanych, uważa się za nieprawidłowe i wymagające konsultacji z lekarzem. Dobowy poziom wydalonego przez nerki kwasu moczowego powinien wynosić od 700 do 800 mg.¹

1.1.1.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Zespół rozpadu guza jest to zespół złożonych zaburzeń metabolicznych (hiperfosfatemia, hiperkaliemia, hipokalcemia i **hiperurykemia**) występujących u chorych na nowotwory w następstwie szybkiego rozpadu komórek i uwolnienia ich składników do układu krążenia.^{2,3}

1.1.2 Etiologia i patogeneza

1.1.2.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

Przyczyny występowania hiperurykემii mogą mieć charakter pierwotny lub wtórny. Etiologia hiperurykემii pierwotnej związana jest z uwarunkowanymi genetycznie zaburzeniami działania enzymów biorących udział w przemianie puryny. Nieprawidłowe funkcjonowanie enzymów odpowiedzialnych za tę przemianę przyczynia się do nadprodukcji kwasu moczowego (niedobór fosforybozylotransferazy

hipoksantynowoguaninowej) lub do upośledzenia jego wydzielania do światła cewek nerkowych.

W przypadku hiperurykემii w postaci wtórnej, jej przyczyn należy dopatrywać się w czynnikach takich jak:

- złe nawyki żywieniowe przejawiające się zwiększonym spożyciem pokarmów bogatopurynowych (pokarmy mięsne, buliony, jarzyny, owoce morza, itp.);
- nadużywanie alkoholu wpływające na przyspieszony rozkład ATP;
- zwiększony rozpad nukleotydów w organizmie wpływający na zwiększone wytwarzanie kwasu moczowego w przebiegu chorób: mielo- i limfoproliferacyjnych, niedokrwistości hemolitycznych, białaczek, czerwienicy prawdziwej, a także w leczeniu nowotworów metodą chemio- lub radioterapii;
- choroby nerek prowadzące do zmniejszonego wydalania kwasu moczowego: torbielowatość nerek, nefropatia;
- inne przyczyny – nadmierny wysiłek fizyczny, niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc itp.

Złogi kryształów kwasu moczowego powstające w stawach i tkankach przyczyniają się do występowania stanów zapalnych. Nie jest jednak znany czynnik odpowiedzialny za proces krystalizacji kwasu moczowego lub moczanu sodu u osób z hiperurykemią. Proces zapalny w stawach może przybierać charakter ostry lub przewlekły. Wskutek powtarzających się ostrych stanów zapalnych (napady dny), a także przejścia stadium choroby do fazy przewlekłej, następuje uszkodzenie chrząstki stawowej i kości. Dochodzi także do powstawania złogów kryształów moczanu sodu w tkankach okołostawowych, w okolicy małżowin usznych (guzki dnawe), w nerkach oraz w wielu innych tkankach i narządach.¹

1.1.2.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Zespół rozpadu guza może wystąpić w pierwszych dniach leczenia cytoredukcyjnego, ale niekiedy również spontanicznie (tj. przed leczeniem). Najczęściej TLS występuje u chorych na nowotwory o wysokiej frakcji proliferacyjnej, dużej całkowitej masie komórek i dużej podatności na leczenie (chłoniak/białaczka Burkitta, ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa). Wraz z rozwojem onkologii klinicznej w ostatnich latach obserwuje się także wzrost liczby przypadków TLS w przebiegu szybko proliferujących guzów litych.^{2,3,4}

Nagły rozpad komórek nowotworowych powoduje uwalnianie dużych ilości potasu, puryn pochodzących z kwasów nukleinowych (metabolizowanych w wątrobie do kwasu moczowego) i fosforanów, co w razie niewyrównania prowadzi do kwasicy metabolicznej, **hiperurykემii**, hiperkaliemii i hiperfosfatemii. Fosforany wiążą we krwi jony wapnia, co skutkuje hipokalcemią. Dochodzi do wytrącania się kwasu moczowego i

fosforanów wapnia w kanalikach nerkowych upośledza prawidłową funkcję nerek, czego skutkiem może być ostra niewydolność nerek a nawet zgon. Podstawą zapobiegania i leczenia TLS jest znajomość jego patofizjologii i czynników zwiększonego ryzyka.^{2,4}

1.1.3 Obraz kliniczny

1.1.3.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

Początkowo hiperurykemia ma charakter bezobjawowy. Kolejna faza przejawia się w postaci napadów zapalenia stawów (napadów dny). Typowe objawy obejmują nagłe i bardzo silne bóle stawów, czemu towarzyszy obrzęk, zwykle z zaczerwienieniem skóry. Nawrót obserwowany jest najczęściej po upływie 6 miesięcy. Objawy choroby, zwane inaczej podagrą, obejmują w większości przypadków I staw śródstopno-paliczkowy (MTP I) i pojawiają się wcześnie rano. Mniejszy odsetek tych objawów dotyczy stawów skokowych, kolanowych oraz stawów kończyn górnych. Okolica stawu dotkniętego schorzeniem pokrywa się rumieniem, a skóra staje się błyszcząca i napięta. Stawy w trakcie napadu dny są bardzo bolesne, co uniemożliwia tym samym wykonanie ruchu. Nieleczony napad trwa od 10 dni do 3 tygodni, po czym wygasa samoistnie. W okresach międzynapadowych nie obserwuje się żadnych objawów świadczących o występowaniu choroby. Z upływem czasu dochodzi do coraz częstszych napadów, co skutkuje doprowadzeniem do przewlekłych zmian zapalnych w stawach (dna guzkowa). Wraz z zaawansowaniem choroby, u 20-40% chorych dochodzi do pojawienia się białkomoczu. Powszechne są również napady kolki nerkowej. Do chorób towarzyszących w przebiegu dny przewlekłej należą: hiperlipidemia, hiperglikemia, otyłość oraz nadciśnienie tętnicze.¹

1.1.3.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Zespół rozpadu guza może ujawnić się przed rozpoczęciem chemioterapii, lub co jest częstsze w trakcie pierwszych dni po podaniu leków cytostatycznych.⁵ Wdrożenie profilaktyki lub leczenia TLS należy rozważyć w momencie pojawienia się następujących objawów:

- bóle brzucha i wzdęcia;
- dolegliwości ze strony dróg moczowych takie jak: trudności w oddawaniu moczu, skąpomocz, ból w okolicy lędźwiowej i krwiomocz;
- objawy świadczące o hipokalcemii takie jak: anoreksja, wymioty, skurcze mięśni, drgawki, zmiany stanu psychicznego, tężyczka;
- objawy świadczące o hiperkaliemii takie jak osłabienie i paraliż;
- inne:

- letarg;
- obrzęk;
- nadmierna ilość płynu w organizmie;
- zastoinowa niewydolność serca;
- omdlenie;
- nagła śmierć.⁶

1.1.4 Epidemiologia

1.1.4.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

Poniżej przedstawiono próby oszacowania populacji chorych na dnę moczanową oraz pacjentów kwalifikujących się do leczenia febuksostatem.

1.1.4.1.1 Ogólne dane dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na dnę moczanową

Dna moczanowa jest chorobą o zwiększającej się stale częstości występowania. W Wielkiej Brytanii na przestrzeni 18 lat (1975 – 1993) chorobowość wzrosła z 0,26% do 0,95%. Trendy te znajdują potwierdzenie również w społeczeństwie amerykańskim, zwłaszcza w grupie mężczyzn powyżej 75. roku życia. W latach 1990-1999 zaobserwowano u nich wzrost zapadalności z 2,1% do 4,1%. W Stanach Zjednoczonych odnotowano także prawie trzykrotny wzrost wizyt ambulatoryjnych w dnę moczanowej z 4,1 miliona wizyt w 1993 r. do 12,1 miliona w 2009 r. Obecnie szacuje się, iż rozpowszechnienie dny jest tam na poziomie 3,9% w populacji powyżej 18. roku życia.⁷

Najbardziej aktualne dane na temat epidemiologii dny w Wielkiej Brytanii dostarcza analiza danych pochodzących z publicznej opieki zdrowotnej (NHS). W 2012 roku częstość występowania dny moczanowej (chorobowość) wynosiła w populacji brytyjskiej 2,49%, natomiast zapadalność 1,77 na 1000 osób/rok. Zarówno chorobowość jak i zapadalność były istotnie wyższe w 2012 roku w porównaniu do roku 1997 i wzrosły w tym czasie odpowiednio o 63,9% oraz 29,6%.⁸

Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania dny w polskiej populacji. Wstępne oszacowania wskazują, iż choruje na nią 5-28/1000 mężczyzn oraz 1-6/1000 kobiet. Najczęściej dna odnotowywana jest u mężczyzn powyżej 40. roku życia, a u kobiet po menopauzie.¹

1.1.4.1.2 Szacowanie populacji docelowej w leczeniu przewlekłej hiperurykemii

W Polsce istnieje ograniczony zasób informacji dotyczących częstości występowania dny moczanowej. We wrześniu 2014 r. przeprowadzono sondaż opinii publicznej na reprezentatywnej próbie 1000 mieszkańców Polski powyżej 15 roku życia. W trakcie badania dotyczącego wiedzy na temat dny moczanowej podjęto również próbę oszacowania częstości występowania tej jednostki chorobowej w polskiej populacji. Wyniki sondażu przedstawiono w tabeli poniżej.⁹

Tabela 1. Chorobowość na dnę moczanową, określona na podstawie wyników badania kwestionariuszowego.⁹

Chorobowość na dnę moczanową (95% CI)	Chorobowość wśród mężczyzn (95% CI)	Chorobowość wśród kobiet (95% CI)
1% (0,4-1,6%)	1,3% (0,3-2,3%)	0,8% (0-1,5%)

Przyjmując dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2014 roku określające liczbę mieszkańców Polski >15 roku życia na 32 334 374 (mężczyźni: 15 466 737, kobiety: 16 867 637) oraz parametry przedstawione w tabeli powyżej, oszacowano liczebność pacjentów z dną moczanową w Polsce.¹⁰ Szacunkowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczebność pacjentów z dną moczanową w Polsce.

Wariant	Populacja ogólna	Meżczyźni	Kobiety
Najbardziej prawdopodobny	323 344	201 068	126 508
Minimalny	129 337	46 400	0
Maksymalny	517 350	355 735	253 015

Szacuje się, że u około 10% pacjentów może rozwinąć się przewlekła dna moczanowa, która charakteryzuje się ostrymi atakami, widocznymi złogami kryształów oraz pojawianiem się guzków dnawych.¹¹

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania w przewlekłej hiperurykემii, febeksostat rekomendowany jest przede wszystkim w przypadku nietolerancji allopurinolu (patrz rozdział 1.1.7). Według danych epidemiologicznych u około 4% pacjentów leczonych allopurinolem konieczne jest jego odstawienie z powodu działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami.⁹ Na podstawie powyżej opisanych szacunków, populację pacjentów z przewlekłą hiperurykemią, w której nastąpiło już odkładanie złogów moczanowych, kwalifikujących się do leczenia febeksostatem można oszacować na ~1 293 pacjentów (populacja ogólna, wariant najbardziej prawdopodobny) – patrz tabela poniżej.

Tabela 3. Liczebność populacji obejmująca pacjentów z przewlekłą hiperurykemią kwalifikujących się do leczenia febuksostatem.

Wariant	Populacja ogólna	Meżczyźni	Kobiety
Najbardziej prawdopodobny	1293	804	540
Minimalny	517	186	0
Maksymalny	2096	1423	1012

1.1.4.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

W przypadku hiperurykemii w zespole rozpadu guza, należy podkreślić, że stan ten jest stanem ostrym stąd wskaźniki rozpowszechnienia i zapadalności można traktować jako tożsame. Należy przy tym podkreślić, że ostry stan tej choroby uniemożliwia precyzyjne oszacowanie zarówno zapadalności jak i chorobowości w bezpośredni sposób (statystyki takie nie są przedmiotem raportowania w Polsce). Jednocześnie mając na uwadze ostry charakter schorzenia, ściśle powiązany z występowaniem części chorób nowotworowych (przede wszystkim chorób nowotworowych układu limfatycznego oraz krwi), wskaźniki zapadalności/rozpowszechnienia można oszacować w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne związane z chorobami nowotworowymi. Poniżej przedstawiono szacunki oparte na danych Krajowego Rejestru Nowotworów, przy czym mając na uwadze ostry charakter i konieczność włączenia leczenia przeciwnowotworowego możliwie szybko od rozpoznania choroby, wzięto pod uwagę jedynie wskaźniki zapadalności na choroby nowotworowe. W rejestrze KRN identyfikowano jedynie nowotwory z krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza.

Dane epidemiologiczne, dotyczące zachorowań na nowotwory krwi opracowano na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów – patrz tabela poniżej.¹²

Tabela 4. Nowe zachorowania na nowotwory krwi w 2012 roku.

Kod ICD-10	Wskazanie	Liczba nowych zachorowań (meżczyźni + kobiety)
C81	Choroba Hodgkina	700
C82	Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	352
C83	Chłoniaki nieziarnicze rozlane	1651
C84	Obwodowy i skórny chłoniak z komórek t	236
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych	730
C88	Złośliwe choroby immunoproliferacyjne	56
C90	Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych	1413
C91	Białaczka limfatyczna	1483

Kod ICD-10	Wskazanie	Liczba nowych zachorowań (mężczyźni + kobiety)
C92	Białaczka szpikowa	1150
C93	Białaczka monocytowa	58
C94	Inne białaczki określonego rodzaju	86
C95	Białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju	92
C96	Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych	62
SUMA		8069

Na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych umiarkowane/wysokie ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza oszacowano na ~ 12% (6-18%).¹³ Po zastosowaniu powyższych szacunków, populację dorosłych pacjentów z nowotworami krwi oraz umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, kwalifikujących się do leczenia febuksostatem można oszacować na ~968 osoby – patrz tabela poniżej.

Alternatywnie liczebność populacji pacjentów z nowotworami krwi oraz umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza można szacować w oparciu o liczbę zabiegów chemioterapii raportowaną przez NFZ.¹⁴ Wg raportów za 2014 roku, wykonano 4084 zabiegi chemioterapii (grupa S01, S02, S03, S04). Oszacowana wg tych założeń populacja wyniesie ~497 osoby – patrz tabela poniżej.

Tabela 5. Liczebność populacji obejmująca pacjentów z nowotworami krwi oraz umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza.

Wariant	Populacja wg KRN	Populacja wg JGP
Najbardziej prawdopodobny	968	497
Minimalny	484	245
Maksymalny	1452	749

1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

1.1.5.1 Przewlekła hiperurykémia w przebiegu dny moczanowej

Rozpoznanie dny moczanowej dokonuje się na podstawie dwóch podstawowych kryteriów, do których zaliczane jest:

- nawracające ostre zapalenie stawów z okresami remisji i towarzyszącą mu hiperurykemią;
- stwierdzenie obecności kryształów moczanu sodu w płynie stawowym lub ich złogów.

W celu postawienia takiej diagnozy przeprowadza się badanie krwi określające stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz badanie płynu stawowego na obecność kryształów moczanu sodu. Wykrywa się je także na podstawie badania RTG i USG.¹

Rozpoznanie choroby możliwe jest jednak również na podstawie obrazu klinicznego i nie wymaga wtedy potwierdzenia obecności kryształów w tkankach. W takiej sytuacji należy zdiagnozować co najmniej dwa z poniższych kryteriów klinicznych rozpoznania choroby:

- przynajmniej 2 przebyte typowe napady bólu i obrzęku stawu w obrębie kończyny;
- napadowy ból i obrzęk zapalny zlokalizowany w pierwszych stawach śródstopno-paliczkowych;
- obecność guzków dnaowych;
- ustępowanie objawów po podaniu kolchicyny.¹⁵

W rozpoznaniu różnicowym dny moczanowej należy wziąć przede wszystkim pod uwagę: dnę rzekomą, septyczne zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów oraz inne przewlekłe stany zapalne, a także stany pourazowe.¹⁶

1.1.5.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Zespół rozpadu guza może mieć postać utajoną z zaburzeniami wykrywanymi jedynie laboratoryjnie (*laboratory TLS* – LTLS) lub klinicznie jawną (*clinical TLS* – CTLS). W tabeli poniżej podano zmodyfikowane w 2004 r. kryteria rozpoznania TLS. Do rozpoznania utajonego TLS konieczne jest spełnienie przynajmniej 2 z 4 laboratoryjnych kryteriów w okresie od 3 dni przed rozpoczęciem do 7 dni po rozpoczęciu chemioterapii. Klinicznie jawny TLS rozpoznawany jest wtedy, gdy utajonemu TLS towarzyszy jedno z kryteriów klinicznych.^{17,3,4}

Tabela 6. Kryteria zespołu rozpadu guza.

Utajony (laboratoryjny) TLS
kwas moczowy ≥ 8 mg/dl (hiperurykemia) lub wzrost o 25%
fosforany $\geq 6,5$ mg/dl u dzieci (hiperfosfatemia) lub wzrost o 25%)
fosforany $\geq 4,5$ mg/dl u dorosłych (hiperfosfatemia) lub wzrost o 25%
potas $\geq 6,0$ mmol/l (hiperkaliemia) lub wzrost o 25%

wapń \leq 7 mg/dl (hipokalcemia) lub spadek o 25%

Klinicznie jawny TLS

ostra niewydolność nerek: kreatynina: wzrost o 0,3 mg/dl lub 1,5 raza powyżej normy, lub oliguria \geq 6 h (< 0,5 ml/kg m.c./h)

zaburzenia czynności układu krążenia (także arytmie mogące prowadzić do nagłego zgonu)

zaburzenia neurologiczne (drgawki)

W celu postawienia takiej diagnozy przeprowadza się następujące badania:

- badanie ogólne krwi, oznaczenie elektrolitów, kwasu moczowego, równowaga kwasowo-zasadowa, gazometria;
- kwas moczowy, mocznik, kreatynina w celu monitorowania funkcji nerek;
- badanie ogólne moczu z osadem w celu potwierdzenia/wykluczenia krystalizacji kwasu moczowego;
- białko całkowite, albuminy w celu stwierdzenia prawdziwego poziomu wapnia w surowicy (obniżenie poziomu albumin o 10g/l obniża poziom wapnia w surowicy o 0,2 mmol/l; poziom albumin nie wpływa na poziom zjonizowanego wapnia);
- EKG (hipokalcemia powoduje powstanie zmian w elektrokardiogramie).

1.1.6 Leczenie

1.1.6.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

Okres bezobjawowej hiperurykემii nie wymaga leczenia. W tym okresie zaleca się jedynie podjęcie leczenia nefarmakologicznego, polegającego na unikaniu czynników ryzyka. Do grupy czynników ryzyka zalicza się: bogatopurynową dietę, nadużywanie alkoholu, duży wysiłek fizyczny oraz stosowanie leków podwyższających stężenie kwasu moczowego we krwi (leki moczopędne tiazydowe i pętlowe, antybiotyki itp.). W sytuacji, gdy zaistnieje konieczność stosowania takich leków, należy również pamiętać o przyjmowaniu inhibitorów oksydazy ksantynowej. Nie wyklucza się, że w przyszłości, gdy będzie więcej wiadomo na temat patogenezы rozwoju chorób towarzyszących hiperurykემii (zaburzenia pracy nerek, schorzenia sercowo-naczyniowe), leczenie bezobjawowej hiperurykემii rozpocznie się wcześniej.

Leczenie ostrego napadu dny obejmuje doustne przyjmowanie kolchicyny według następującego schematu:

- 1. doba – 1 mg co 6 godzin,
- 2. doba – 1 mg co 8 godzin,
- 3. doba – 1 mg co 12 godzin.

W przypadku często pojawiających się napadów, zezwala się na kontynuowanie przyjmowania kolchicyny w dawce wynoszącej 0,5-1 mg, do momentu ustąpienia bólu wywołanego stanem zapalnym lub pojawienia się reakcji niepożądanych. W razie wystąpienia nietolerancji kolchicyny, alternatywną opcję stanowi stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w dużych dawkach.¹⁸

Leczenie obniżające stężenie kwasu moczowego jest wskazane przy nawracających napadach dny, artropatii dnawej, guzkach dnawych oraz zmianach radiologicznych. Terapia taka podejmowana jest w celu przeciwdziałania formowaniu się kryształów, a także przyspieszenia ich rozpuszczania. W tym celu stosuje się dwie grupy leków:

- allopurinol i febuksostat – grupę pierwszą stanowią leki zmniejszające syntezę kwasu moczowego, przy zwiększonym wytwarzaniu, ale prawidłowym wydalaniu (> 700 mg/dobę) kwasu moczowego, kamicy nerkowej, guzkach dnawych oraz depozytach w tkankach; febuksostat w odróżnieniu od allopurinolu jest metabolizowany w dużej mierze przez wątrobę, dlatego bezpieczniej może być stosowany u chorych z umiarkowanie upośledzoną funkcją nerek;
- leki urykozuryczne (probenecyd, fenobirat, losartan potasu) – grupę drugą stanowią leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego, w przypadku gdy wynosi ono poniżej 700 mg/dobę; ograniczenie może stanowić tworzenie się kamieni w wyniku zwiększonego wydalania; dwa ostatnie leki podawane są w przypadku nieprawidłowości zaliczanych do zespołu metabolicznego (hipertriglicydemia, nadciśnienie tętnicze).¹⁶

1.1.6.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Zespół rozpadu guza jest stanem nagłym, w którym szybkie i trafne działanie lekarza decyduje o przeżyciu chorego. Jednak w przypadku rozwiniętego zespołu rokowanie jest poważne – dlatego u chorych obarczonych dużym ryzykiem TLS konieczna jest profilaktyka.³

Profilaktyka

Co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem chemioterapii należy wdrożyć:

- allopurinol w dawce od 600 do 900 mg na dobę;
- intensywne przetaczanie płynów w celu odpowiedniego nawodnienia chorego, co przyspieszyć ma zmniejszenie stężenia kwasu moczowego, fosforanów i potasu w surowicy; zaleca się podawanie 2,5–3 l płynów/m²/dobę aby diureza godzinowa utrzymywała się na poziomie > 80–100 ml/m².^{4,2}

W przypadku nowotworów układu krwiotwórczego z dużą masą komórek nowotworowych można rozważyć wykonanie leukaferazy.

Leczenie

W rozwiniętym TLS należy:

- intensywnie przetaczać płyny oraz dołączyć diuretyk pętlowy (furosemid 40 – 80 mg *i.v.*) w celu osiągnięcia diurezy przekraczającej 3 litry na dobę;
- podawać allopurinol (maks 500 mg/m²/d).

W razie wystąpienia ostrej niewydolności nerek (skąpomoczu lub bezmoczu) konieczne jest zastosowanie hemodializy. Ze względu na możliwe wytrącanie się kryształów fosforanu wapnia u chorych z hiperfosfatemią, niezalecana jest alkalizacja moczu.

W przypadku gdy u chorego utrzymuje się ciężka **hiperurykemia** (>15 mg/dl) można zastosować rasburykazę (zwykle w dawce 0,2 mg/kg mc./d).⁴

1.1.7 Wytyczne kliniczne

1.1.7.1 Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej:


- wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (American College of Rheumatology) z 2012 roku;
- wytyczne Europejskiej Ligi przeciw Reumatyzmowi (The European League Against Rheumatism; EULAR) z 2014 roku;
- wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2007 roku.

Szczegółowe zapisy poszczególnych wytycznych przedstawiono w rozdziałach poniżej.

1.1.7.1.1 Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (2012)

Terapia obniżająca stężenie kwasu moczowego

Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne w wytycznych z 2012¹⁹ roku zaleca w pierwszej linii leczenia zastosowanie allopurinolu lub febuksostatu. W wytycznych zaznaczono, iż żaden z powyższych leków nie jest bardziej preferowany w stosunku do drugiego. W przypadku nietolerancji co najmniej jednego z inhibitorów oksydazy ksantynowej (XOI) lub przeciwwskazań do ich stosowania, alternatywę stanowi probenecyd. Nie jest on jednak polecany w monoterapii u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min. Oprócz probenecydu, następnym w kolejności wśród polecanych leków moczopędnych (urykozurycznych) jest fenofibrat oraz losartan potasu.



W przypadku stosowania terapii allopurinolem, sformułowane zostały dodatkowe wytyczne. Zaleca się w nich przeprowadzenie jednorazowego testu na obecność ludzkiego antygeny leukocytarnego B*5801 u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia silnej reakcji nadwrażliwości na allopurinol (np. u Koreańczyków w stadium 3. lub wyższym przewlekłej niewydolności nerek, a także u wszystkich chorych pochodzenia chińskiego lub tajskiego). W razie uzyskania pozytywnego wyniku, zalecane jest podjęcie terapii alternatywnej. Allopurinol może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami pracy nerek, pod warunkiem, iż są oni odpowiednio wyedukowani w tym kierunku i monitorowana jest toksyczność leku.

W przypadku, kiedy nie jest możliwe osiągnięcie docelowego poziomu stężenia kwasu moczowego (< 6 mg/dl), zalecane jest skojarzenie jednego z inhibitorów oksydazy ksantynowej (allopurinol lub febuksostat) z jednym z leków urykozurycznych (druga linia leczenia).

W leczeniu trzeciej linii rekomendowana została peglotykaza. Wskazanie to obowiązuje jedynie w leczeniu ciężkiej, przewlekłej, guzkowej postaci dny moczanowej, u pacjentów, u których nie udało się uzyskać normalizacji stężenia kwasu moczowego pomimo stosowania wyżej wymienionych schematów terapii.

1.1.7.1.2 Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (2014)

Terapia obniżająca poziom kwasu moczowego

EULAR w wytycznych z 2014 roku²⁰ wskazuje, że dostępne są wysokiej jakości dowody na to, że allopurinol, febuksostat (40-240 mg dziennie) i peglotykaza (8 mg dożylnie co 2 lub 4 tygodnie) są bardziej skuteczne niż placebo pod względem obniżania stężenia kwasu moczowego u pacjentów z dną moczanową w porównaniu z placebo. Jedno badanie wykazało, że benzobromaron był skuteczny u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć docelowego poziomu kwasu moczowego przy stosowaniu allopurinolu. Febuksostat (80-240 mg dziennie) był bardziej skuteczny pod względem obniżania poziomu kwasu moczowego niż potencjalnie zaniżone dawki allopurinolu (300 mg u pacjentów z normalną funkcją nerek i 100-200 mg w przypadku niewydolności nerek) przy porównywalnym ogólnym profilu bezpieczeństwa. Terapia obejmująca stopniowe zwiększanie dawki (step-up) przy użyciu allopurinolu (300-600 mg) lub benzobromaronu (100-200 mg) jest skuteczna w obniżaniu poziomu kwasu moczowego. Peglotykaza, choć wysoce skuteczna, wiąże się ze wzrostem przypadków zaostrzeń dny moczanowej o ostrym przebiegu, reakcji w miejscu podania i wzrostu przypadków przerywania stosowania leku z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo. Nie zidentyfikowano badań sugerujących kolejność prowadzenia terapii.

Ustalono silny konsensus dotyczący tego, iż allopurinol stanowi pierwszą linię leczenia mającego na celu obniżenie poziomu kwasu moczowego. Niskie dawki początkowe

prowadzą do optymalizacji bezpieczeństwa i minimalizacji ryzyka nagłych zaostrzeń. Dawki powinny być stopniowo zwiększane aż do osiągnięcia docelowego poziomu kwasu moczowego. Leki urykozuryczne, gdy są dostępne, i niskie do średnich dawek febuksostatu (40-120 mg) stanowią alternatywę w przypadku nietolerancji allopurinolu lub braku odpowiedzi na ten lek. Urykaza powinna być rozważana wyłącznie u wybranych pacjentów, w przypadku których nie są dostępne inne opcje terapeutyczne. Peglotykaza nie powinna być łączona z innymi lekami obniżającymi poziom kwasu moczowego.

Wpływ chorób współwystępujących na wybór leku

Dwa badania niskiej do umiarkowanej jakości wykazały, że stopniowa eskalacja dawki allopurinolu u pacjentów z niewydolnością nerek skutkuje wyższym odsetkiem pacjentów osiagających docelowy poziom kwasu moczowego bez jednoczesnego wzrostu poważnej toksyczności, gdy porówna się z powszechnie stosowanymi i bardziej konserwatywnymi wytycznymi dotyczącymi dawkowania. Allopurinol był porównywany z innymi lekami obniżającymi poziom kwasu moczowego w populacjach z niewydolnością nerek o głównie łagodnym lub umiarkowanym stopniu (klirens kreatyniny > 30 ml/min). Zarówno febuksostat (80 mg/dzień), jak i nieskorygowany benzobromaron (100-200 mg/dzień) skutkował wyższą proporcją pacjentów osiagających docelowy poziom kwasu moczowego w porównaniu z allopurinolem w dawce skorygowanej o niewydolność nerek (100-300 mg/dzień), przy podobnym profilu bezpieczeństwa. Połączenie allopurinolu i benzobromaronu pozwoliło na redukcję poziomu kwasu moczowego z wyjątkiem przypadków ciężkiego upośledzenia pracy nerek.

1.1.7.1.3 Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (2007)


Leczenie nawracającej i przewlekłej dny moczanowej

Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne w wytycznych z 2007 roku²¹ wskazuje, że poziom kwasu moczowego powinien być utrzymywany poniżej 300 µmol/l.

W przypadku niepowikłanej dny moczanowej farmakoterapia obniżająca poziom kwasu powinna być wprowadzona, jeśli drugi atak lub kolejne ataki wystąpią w ciągu jednego roku.

Farmakoterapia mająca na celu obniżyć poziom kwasu moczowego powinna też być wprowadzona u pacjentów z guzkami dnawymi, niewydolnością nerek, kamieniami moczowymi i dną moczanową i u pacjentów, którzy wymagają kontynuacji terapii diuretykami.

Rozpoczęcie terapii lekowej mającej na celu obniżenie poziomu kwasu moczowego powinno być opóźnione o 1-2 tygodnie po tym, jak zapalenie ustąpi.



Początkowa długoterminowa terapia nawracającej, niepowikłanej dny moczanowej zwykle powinna być prowadzona przy użyciu allopurinolu w dawce początkowej 50-100 mg/dzień, zwiększanej o 50-100 mg co kilka tygodni, skorygowanej, jeśli jest taka potrzeba, o funkcję nerek, aż do osiągnięcia celu terapeutycznego (poziom kwasu moczowego w surowicy < 300 $\mu\text{mol/l}$), jednak do dawki nie większej niż 900 mg.

Urozuryki mogą być stosowane jako leczenie drugiej linii u pacjentów, którzy mają zmniejszone wydzielanie kwasu moczowego, oraz którzy są oporni na allopurinol lub wykazują jego nietolerancję. Preferowanym lekiem jest sulfinpyrazon (200-800 mg/dzień) u pacjentów z normalną funkcją nerek lub benzobromaron (50-200 mg/dzień) u pacjentów z łagodną/umiarkowaną niewydolnością nerek.

Kolchicyna 0,5 mg dwa razy dziennie powinna być przepisana po rozpoczęciu terapii allopurinolem lub urozurykami i kontynuowana przez okres do 6 miesięcy. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują kolchicyny, NLPZ lub Coxib mogą być wprowadzone zamiennie, jeśli nie ma ku temu żadnych przeciwwskazań, jednak czas ich stosowania nie powinien przekraczać 6 miesięcy.

1.1.7.1.4 Podsumowanie wytycznych

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie zidentyfikowane na potrzeby niniejszej analizy wytyczne kliniczne dotyczące leczenia przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej.

Tabela 7. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej.

	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (2012)	Europejska Liga Przeciwréumatyczna (2014)	Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (2007)
1 linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • allopurinol • febüksostat <p>w przypadku nietolerancji jednego z inhibitorów oksydazy ksantynowej leki urykozuryczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • probenecyd (pierwszy w kolejności) • fenofibrat • losartan potasu 	<ul style="list-style-type: none"> • allopurinol <p>w przypadku nietolerancji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • febüksostat • leki urykozuryczne <p>inne leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • peglotykaza • benzobromaron 	<ul style="list-style-type: none"> • allopurinol
2 linia leczenia	<p>terapia skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor oksydazy ksantynowej (XOI) + lek urykozuryczny 	<ul style="list-style-type: none"> • b.d. 	<ul style="list-style-type: none"> • leki urykozuryczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ sulfinpyrazon ○ benzobromaron
3 linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • peglotykaza (leczenie ciężkiej, przewlekłej, guzkowej postaci dny moczanowej) 	<ul style="list-style-type: none"> • b.d. 	<ul style="list-style-type: none"> • b.d.

1.1.7.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w zespole rozpadu guza:

- Zalecenia postępowania w oparciu o przegląd dowodów klinicznych z 2008 roku (Coiffier 2008);
- wytyczne Brytyjskiego Komitetu ds. Hematologii z 2015 roku.

Szczegółowe zapisy poszczególnych wytycznych przedstawiono w rozdziałach poniżej.

1.1.7.2.1 Wytyczne w oparciu o przegląd dowodów klinicznych (Coiffier 2008)

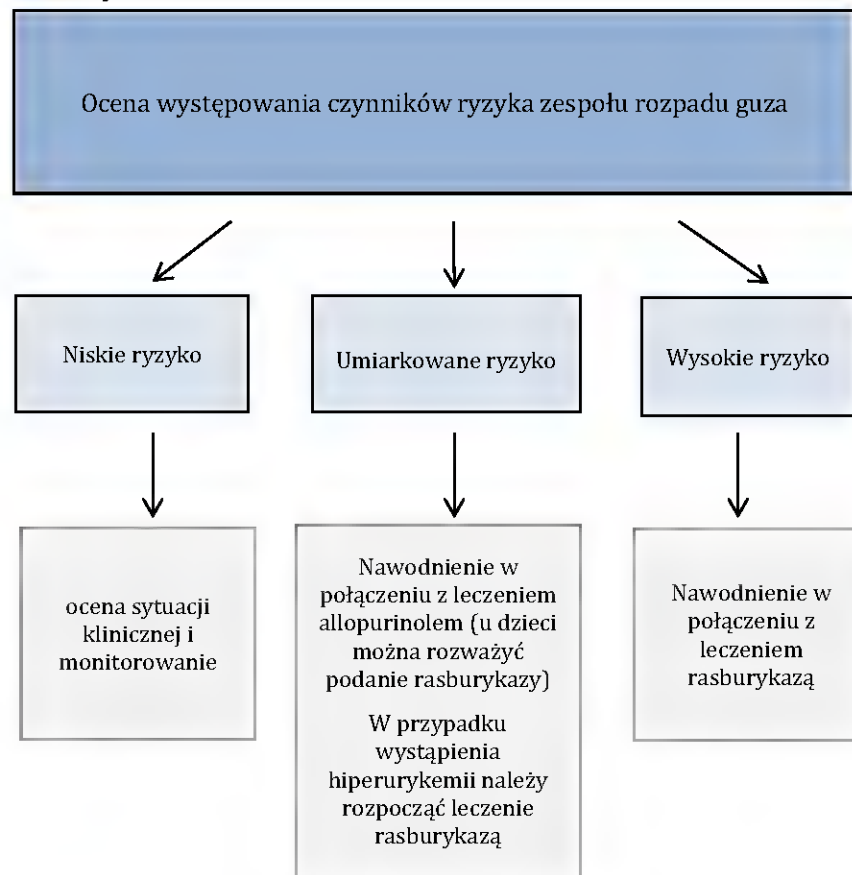
Profilaktyka i leczenie TLS

Według standardów postępowania opracowanych w 2008 roku²² u chorych z wysokim wyjściowym stężeniem kwasu moczowego lub wysokim ryzykiem jego wzrostu zalecane jest podawanie rasburykazy. W przypadku chorych z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia TLS i stężeniem kwasu moczowego poniżej 8 mg/dl zalecane jest stosowanie allopurinolu. W sytuacji gdy ryzyko jest małe pacjent powinien być poddany jedynie obserwacji – patrz rysunek poniżej.

Kluczową rolę zarówno w profilaktyce jak i leczeniu TLS odgrywa intensywne przetaczanie płynów w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego, fosforanów i potasu w surowicy. Najkorzystniej jest rozpocząć intensywne nawadnianie chorego na 1–2 doby przed rozpoczęciem chemioterapii. Zaleca się podawanie 2,5–3 litrów płynów/m²/dobę, aby diureza godzinowa utrzymywała się na poziomie > 80–100 ml/m². W razie niedostatecznej diurezy mimo optymalnego nawodnienia u chorych z niewydolnością serca lub wysokim stężeniem potasu w surowicy należy dołączyć diuretyk pętłowy.

Nie zaleca się alkalizacji moczu, zwłaszcza przy hiperfosfatemii, gdyż uważa się, że korzystny efekt w postaci zwiększenia rozpuszczalności kwasu moczowego znosi zwiększenie precypitacji fosforanów wapnia w cewkach nerkowych, a także w innych tkankach ustroju.

Rysunek 1. Profilaktyka i leczenie TLS.



Monitorowanie TLS

Według obowiązujących obecnie standardów postępowania w przypadku TLS, u pacjentów o małym ryzyku wskazana jest ocena sytuacji klinicznej i monitorowanie parametrów krwi. W przypadku chorych z umiarkowanym ryzykiem TLS parametry laboratoryjne monitoruje się co 24 godziny. W przypadku chorych obciążonych dużym ryzykiem zalecane jest ścisłe monitorowanie parametrów laboratoryjnych co 4–6 godzin. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być leczeni w ośrodkach, w których istnieje możliwość wykonania dializy oraz prowadzenia nadzoru w warunkach oddziału intensywnej terapii. W przypadku wystąpienia ciężkiej hiperkaliemii czy hiperfosfatemii zalecana jest dializoterapia. Zalecenia dotyczące leczenia towarzyszących TLS: hiperfosfatemii, hipokalcemii, hiperkaliemii, niewydolności nerek, czy też niewydolności serca są zgodne z obowiązującymi zaleceniami internistycznymi.

1.1.7.2.2 British Committee for Standards in Haematology

Brytyjski komitet ds. Hematologii wydał w 2015 roku²³ wytyczne dotyczące profilaktyki i leczenia zespołu rozpadu guza. Poniżej przedstawiono główne zalecenia.

Profilaktyka TLS

- Pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego poddawani chemioterapii powinni mieć ocenę ryzyka wystąpienia TLS;
- U pacjentów o małym ryzyku wystąpienia TLS zalecana jest ocena sytuacji klinicznej i monitorowanie stanu pacjenta, w tym jego parametrów laboratoryjnych w celu rozważenia konieczności wdrożenia intensywnego nawadniania dożylnego lub wprowadzenia leczenia allopurinolem;
- U pacjentów o umiarkowanym ryzyku wystąpienia TLS zalecana jest profilaktyka allopurinolem do 7 dni w połączeniu z nawadnianiem; można również rozważyć przedłużenie profilaktyki do momentu ustąpienia czynników ryzyka sprzyjających pojawieniu się TLS;
- U pacjentów wysokiego ryzyka zalecane jest odpowiednie nawodnienie i podawanie rasburykazy;
- Rasburykaza jest przeciwwskazana u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD); w takiej grupie pacjentów należy stosować allopurinol w połączeniu z nawadnianiem i monitorować stan pacjentów;
- Próbkę krwi przeznaczoną do oznaczenia stężenia kwasu moczowego u pacjentów przyjmujących rasburykazę należy wysyłać do laboratorium w lodowo-wodnej kąpeli w celu uniknięcia fałszywie niskiego wyniku testu;
- U pacjentów o wysokim ryzyku wystąpienia TLS, u których nie zdiagnozowano jawnej lub utajonej postaci TLS, można w większości przypadków zapobiec późniejszemu wystąpieniu TLS poprzez przyjęcie pojedynczej dawki rasburykazy (3 mg); następnie pacjent musi być poddany monitorowaniu (zarówno jego parametry biochemiczne jak i kliniczne) i w razie konieczności należy podać mu kolejną dawkę rasburykazy;
- W grupie pacjentów stosujących w profilaktyce lub leczeniu TLS rasburykazę nie jest konieczne wdrażanie terapii allopurinolem; allopurinol ma tendencję do zmniejszania skuteczności rasburykazy;
- Alkaliczacja moczu nie jest wskazana w profilaktyce TLS.

Leczenie TLS

- Leczenie TLS wymaga wielodyscyplinarnego podejścia, tj. współpracy różnych specjalistów: hematologów, nefrologów oraz lekarzy pracujących na oddziałach intensywnej terapii.
- Pacjenci powinni być leczeni w ośrodkach, w których istnieje możliwość prowadzenia nadzoru w warunkach oddziału intensywnej terapii;

- Nie ma konieczności dodawania potasu do płynu nawadniającego;
- Allopurinol nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu TLS; wyjątek stanowią populacja pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD);
- W przypadku braku występowania przeciwwskazań pacjentowi powinni być leczeni rasburykazą w dawce 0,2 mg/kg mc./dobę; długość leczenia uzależniona jest od występowania odpowiedzi klinicznej;
- Bezobjawowa hipokalcemia nie wymaga leczenia;
- Wystąpienie objawów hipokalcemii jest wskazaniem do podania preparatów wapnia w jak najmniejszych dawkach dopasowanych do wieku i masy ciała pacjenta; w leczeniu hipokalcemii zaleca się dużą ostrożność (monitorowanie poziomu wapnia, fosforanów i czynności nerek);
- U pacjentów ze stężeniem potasu > 6 mmol/l lub jego wzrostem o co najmniej 25% należy monitorować czynność serca;
- W przypadku wystąpienia hiperfosfatemii, hipokalcemii, hiperkaliemii, hiperurykემii lub przewodnienia zalecana jest dializoterapia;
- Dializa otrzewnowa nie jest zalecana w leczeniu TLS;
- Dializę należy kontynuować do momentu regulacji funkcji nerek, ustąpienia ciężkich zaburzeń elektrolitowych oraz uregulowania ilości oddawanego moczu;
- Należy podawać pacjentowi izotoniczne roztwory w celu utrzymania ilości wydalanego moczu powyżej 100 ml/m² powierzchni ciała na godzinę.

1.1.7.2.3 Podsumowanie wytycznych

Zidentyfikowano dwie aktualne wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS).

Obie wytyczne w dość jednorodny sposób zalecają w przypadku chorych z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia TLS i stężeniem kwasu moczowego poniżej 8 mg/dl podawanie allopurinolu, natomiast w przypadku chorych z wysokim ryzykiem TLS podawanie rasburykazy. Kluczową rolę zarówno w profilaktyce jak i leczeniu TLS przypisuje się intensywnemu przetaczaniu płynów stosowanemu w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego, fosforanów i potasu w surowicy. Najkorzystniejsze dla pacjenta jest wdrożenie ww. terapii co najmniej 2 dni przed rozpoczęciem chemioterapii.

1.1.8 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

W niniejszym podrozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA z podziałem na opinie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz opinie agencji ze świata zrzeszonych w INAHTA i innych.

1.1.8.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Lek Adenuric® (febuksostat) był oceniany przez Agencję wyłącznie pod kątem objęcia refundacją w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej (nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania febuksostatu w profilaktyce i leczeniu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

	Data wydania	Lek	Rekomendacja	Uzasadnienie
03.2012	13.02.2012	febuksostat	negatywna	brak danych o znacząco wyższej skuteczności febuksostatu w stosunku do allopurinolu

1.1.8.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;

- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych (06.08.2015) odnaleziono 8 pozytywnych rekomendacji dotyczących stosowania febeksostatu w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej. Nie odnaleziono natomiast żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania febeksostatu w profilaktyce i leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. Przyczyną ograniczonej ilości danych na ten temat jest prawdopodobnie niedawna rejestracja leku przez European Medicines Agency (EMA; kwiecień 2015) oraz brak rejestracji przez U.S. Food and Drug Administration (FDA). Szczegółowe zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie – febeksostat w leczeniu przewlekłej hiperurykემii.

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
		NICE	poz.	12.2008	tylko pacjenci z nietolerancją allopurinolu lub gdy zastosowanie allopurinolu jest przeciwwskazane
Europa	Wielka Brytania	NHSC	poz.	01.2006	pacjenci z nadwrażliwością na allopurinol, lub po niepowodzeniu leczenia z jego zastosowaniem; pacjenci z zaburzeniami pracy nerek
		GMMMG	poz.	05.2007*	pacjenci z nadwrażliwością lub nietolerancją allopurinolu, a także pacjenci dla których allopurinol jest

* Zastąpione przez rekomendacje NICE.

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz	
		SMC	poz.	09.2010	nieodpowiedni ze względu na ciężką niewydolność nerek pacjenci z nadwrażliwością lub nietolerancją allopurinolu; w 2 linii leczenia po niepowodzeniu terapii allopurinolem	
		Francja	HAS	poz.	06.2009	pacjenci z nietolerancją allopurinolu, a także z kamicą nerkową oraz zaburzeniami pracy nerek
		Dania	DACEHTA	poz.	07.2011	pacjenci z nietolerancją allopurinolu, a także gdy jego stosowanie jest przeciwwskazane; pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek
Ameryka Północna	USA	FDA	poz.	02.2009	przewlekła hiperurykemia u pacjentów z dną moczanową	
	Kanada	CADTH	poz.	04.2011	pacjenci z nadwrażliwością na allopurinol	

Legenda:
neg. – rekomendacja negatywna; poz. – rekomendacja pozytywna, b.d. – brak rekomendacji.

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

1.2.1 Adenuric®

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	febuksostat
Opatentowane nazwy handlowe	Adenuric®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	M04AA03
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg Luksemburg
Data dopuszczenia do obrotu w UE	21 kwietnia 2008

Postać farmaceutyczna

Każda tabletkowa powlekana zawiera 80 mg lub 120 mg febeksostatu.

Wskazania do stosowania

- w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych z uwzględnieniem guzków dnawych i (lub) dnawym zapaleniem stawów (czynne lub w wywiadzie) – febuksostat w dawce 80 i 120 mg na dobę;
- w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS) – febuksostat w dawce 120 mg na dobę.

Dawkowanie i sposób podawania

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Zalecana dawka dobową produktu Adenuric wynosi 80 mg. W przypadku gdy po 2-4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi jest > 6mg/dl (357 µmol/l), można rozważyć zwiększenie dawki produktu do 120 mg raz na dobę.

Adenuric umożliwia kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy już po 2 tygodniach. Celem terapeutycznym leku jest zmniejszenie i utrzymanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi na poziomie poniżej 6 mg/dl (357 µmol/l).

Zaleca się profilaktykę przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Zalecana doustna dawka produktu ADENURIC to 120 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku.


Przyjmowanie produktu Adenuric należy rozpocząć dwa dni przed rozpoczęciem terapii lekami cytotoksycznymi i kontynuować przez przynajmniej 7 dni; jednakże leczenie można przedłużyć do 9 dni, zgodnie z czasem trwania chemioterapii i oceną kliniczną.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Nie zaleca się leczenia febeksostatem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia.

Liczbowo większą częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC (punkty końcowe określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (APTC) obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nieprowadzący do zgonu, udar nieprowadzący do zgonu) zaobserwowano w łącznej grupie pacjentów leczonej febeksostatem w porównaniu do grupy leczonej allopurinolem w badaniach APEX i FACT (1,3 w porównaniu do 0,3 zdarzeń na 100 pacjentolat), ale nie w badaniu



CONFIRMS. Częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC w połączonych badaniach 3 fazy (badania APEX, FACT i CONFIRMS) wyniosła 0,7 w porównaniu z 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat. W długotrwałych badaniach rozszerzonych częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio 1,2 zdarzeń na 100 pacjentolat dla febuksostatu i 0,6 zdarzeń na 100 pacjentolat dla allopurinolu. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic i nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z febuksostatem. Rozpoznane czynniki ryzyka u tych pacjentów obejmowały miażdżycę i (lub) zawał mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolność serca w wywiadzie.

Alergia/nadwrażliwość na produkt

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona oraz ostrych reakcji anafilaktycznych/wstrząsu. W większości przypadków reakcje te występowały podczas pierwszych miesięcy leczenia febuksostatem. U niektórych pacjentów (nie u wszystkich) wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek i (lub) nadwrażliwość na allopurinol. Ciężkie reakcje nadwrażliwości były w niektórych przypadkach związane z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Pacjentów należy poinformować o oznakach oraz objawach i ściśle monitorować w kierunku wystąpienia objawów reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości. Leczenie febuksostatem należy natychmiast przerwać w razie wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona ponieważ wczesne odstawienie daje lepsze rokowanie. Jeżeli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna/nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i ostra reakcja anafilaktyczna/wstrząs, ponowne leczenie febuksostatem u tego pacjenta jest niedopuszczalne.

Ostre napady dny (zaostrzenia dny moczowej)

Leczenia febuksostatem nie należy rozpoczynać do chwili całkowitego ustąpienia ostrego napadu dny moczowej. Zaostrzenie dny moczowej może wystąpić w trakcie rozpoczynania leczenia wskutek zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikających z uwolnienia moczanu ze złogów w tkankach). Podczas rozpoczynania leczenia febuksostatem zaleca się profilaktykę lekami z grupy NLPZ lub kolchicyną przeciw zaostrzeniom dny moczowej przez co najmniej 6 miesięcy.

W razie wystąpienia zaostrzenia dny w trakcie leczenia febuksostatem, produktu nie należy odstawiać. Zaostrzenie dny moczowej można równocześnie leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Stałe leczenie febuksostatem zmniejsza częstość i nasilenie zaostrzeń dny.

Odkładania się złogów ksantyny

U pacjentów ze znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana) bezwzględne stężenie ksantyny w moczu może w rzadkich przypadkach wzrosnąć na tyle, że możliwe będzie odkładanie się jej złogów w drogach moczowych. Ze względu na brak doświadczenia dotyczącego febuksostatu, nie zaleca się stosowania produktu w tych populacjach.

Zaburzenia wątroby

W trakcie połączonych badań klinicznych fazy 3 zaobserwowano łagodne zaburzenia w testach czynnościowych wątroby u pacjentów leczonych febuksostatem (5,0%). Wykonanie testu czynnościowego wątroby jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia febuksostatem, a następnie okresowo w oparciu o ocenę kliniczną.

Zaburzenia tarczycy

W długofalowych otwartych badaniach rozszerzonych zaobserwowano zwiększone stężenia TSH (>5,5 μ IU/ml) u pacjentów długotrwale leczonych febuksostatem (5,5%). Konieczna jest ostrożność podczas stosowania febuksostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

Laktoza

Tabletki febuksostatu zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznie występującymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

Mechanizm działania

Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryny u ludzi i jest wytwarzany w kaskadzie hipoksantyna \rightarrow ksantyna \rightarrow kwas moczowy. Oba etapy w powyższych transformacjach są katalizowane przez oksydazę ksantynową (XO). Febuksostat jest pochodną 2-aryltiazolu i osiąga swoje działanie terapeutyczne polegające na zmniejszeniu stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi poprzez selektywne hamowanie XO. Febuksostat to silny, niepurynowy selektywny inhibitor XO (NP-SIXO) z wartością hamowania K_i in vitro poniżej jednego nanomola. Wykazano, że febuksostat silnie hamuje zarówno utlenione, jak i zredukowane postacie XO. W stężeniach terapeutycznych febuksostat nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie deaminazy guaniny, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydyne lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

1.3 Komparatory

Niniejszy rozdział prezentuje komparator dla febuksostatu uwzględniony w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie jego doboru.

1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatora (technologia opcjonalna)

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Minimalne wymagania dla analiz HTA (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu) zalecają porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Zgodnie z dostępnymi wytycznymi klinicznymi postępowania w przewlekłej hiperurykemii w dnie moczanowej, w pierwszej linii leczenia zaleca się przyjmowanie inhibitorów oksydazy ksantynowej.

Populację docelową w tym schemacie leczenia stanowią pacjenci wymagający terapii w celu zmniejszenia poziomu stężenia kwasu moczowego. Obecnie preparatem z wyboru w warunkach polskiej opieki zdrowotnej jest allopurinol. Stosowanie allopurinolu w przypadku zaburzeń pracy nerek wymaga jednak wzmożonego

monitorowania efektów terapii, zachowania ostrożności, a także odpowiedniego redukowania przyjmowanej dawki leku. Szczególnie ostatni czynnik z wyżej wymienionych może przyczynić się do obniżenia skuteczności terapii. Ponadto u pacjentów z niewydolnością nerek wystąpić może kumulacja produktu leczniczego.²⁴ Febuksostat w odróżnieniu od allopurinolu jest metabolizowany głównie przez wątrobę, dlatego bezpieczniej może być stosowany u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Współwystępowanie upośledzonej funkcji nerek w przypadku febuksostatu nie wpływa również na wielkość przyjmowanej dawki.

Ponadto, febuksostat jest zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej jako alternatywa dla allopurinolu we wszystkich przypadkach jego nietolerancji, lub braku odpowiedzi na leczenie tym produktem, przy czym wytyczne zgodnie wskazują na wyższą skuteczność febuksostatu wykazaną w badaniach klinicznych.

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza


Zgodnie z dostępnymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi postępowania w przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS) w pierwszej linii leczenia zaleca się przyjmowanie allopurinolu (w przypadku umiarkowanego TLS) i rasburykazy (w przypadku wysokiego ryzyka TLS). Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu refundowane są oba te preparaty - allopurinol wprowadzono do refundacji aptecznej, natomiast rasburykaza jest lekiem wydawanym bezpłatnie w ramach chemioterapii. W analizie zrezygnowano z porównania z rasburykazą z uwagi na sposób jej refundacji (lecznictwo zamknięte) oraz częściowo inne pozycjonowania w wytycznych klinicznych.

Na podstawie powyższych informacji, w analizie jako komparator dla febuksostatu wybrano allopurinol.

1.3.2 Charakterystyka komparatora (Allopurinol)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	allopurinol
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	M04AA01
Preparaty zarejestrowane w Polsce	Allupol, Milurit, Zyloric
Preparaty refundowane w Polsce	Allupol, Milurit

Wskazania do stosowania



Allopurinol wskazany jest w leczeniu pacjentów z objawami pierwotnej lub wtórnej dny uwarunkowanej zwiększeniem stężenia kwasu moczowego/moczanów w surowicy i w moczu. Stosuje się go u pacjentów z wtórną hiperurykemią występującą podczas leczenia przeciwnowotworowego cytostatykami i intensywną radioterapią. Zastosowanie znajduje również w leczeniu nawracającej kamicy moczanowej, w zespole Lesch-Nyhana.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt przeznaczony jest do stosowania doustnego. Dawki allopurinolu ustala się indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta, stężenia kwasu moczowego w surowicy i moczu, czynności nerek i wątroby oraz w zależności od współistniejących chorób.

Początkowa dawka terapeutyczna wynosi 100 mg na dzień (1 tabletka). W stanach o lekkim nasileniu stosuje się dawkę od 100 mg do 200 mg na dobę, w umiarkowanie nasilonych od 300 do 600 mg na dobę, natomiast w ciężkich od 700 mg do 900 mg na dobę w dawkach podzielonych. Nie należy podawać pojedynczej dawki większej niż 300 mg.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ostrego nawrotu dny zaleca się rozpoczynać leczenie od podawania małych dawek (100 mg) i stopniowo je zwiększać w odstępach tygodniowych o 100 mg, nie stosując jednak dawki większej od maksymalnej dawki dobowej, do uzyskania stężenia kwasu moczowego w surowicy w granicach ok. 6 mg/dl lub mniejszego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Bezwzględny wskazaniem do zaprzestania terapii allopurinolem jest stwierdzona nadwrażliwość na lek.
- W przypadku wystąpienia wysypki należy odstawić lek, po jej ustąpieniu można stopniowo wdrażać ponownie leczenie, jednak jeśli zmiany wystąpią na nowo lub pojawią się ciężkie reakcje skórne, lek należy odstawić na stałe.
- U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby należy stosować mniejsze dawki leku.
- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, leczonych np. diuretykami lub inhibitorami konwertazy angiotensyny może współistnieć upośledzenie czynności nerek. Należy zachowywać ostrożność stosując produkt leczniczy u tej grupy pacjentów.
- Terapii nie należy rozpoczynać podczas ostrego napadu dny moczanowej z uwagi na ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów. Wystąpienie napadu dny w trakcie przewlekłej terapii allopurinolem, nie stanowi wskazania do zaprzestania

leczenia, a jedynie do zastosowania odpowiednich leków przeciwzapalnych lub kolchicyny.

Mechanizm działania

Allopurinol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej. Allopurinol i jego główny metabolit oksypuronyl zmniejszają stężenie kwasu moczowego w osoczu i w moczu przez hamowanie aktywności oksydazy ksantynowej, enzymu katalizującego utlenianie hipoksantyny do ksantyny oraz ksantyny do kwasu moczowego. U niektórych pacjentów z hiperurykemią oprócz hamowania katabolizmu puryn zmniejszone zostaje również wytwarzanie puryn *de novo* poprzez hamowanie na zasadzie sprzężenia zwrotnego fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej.

1.3.3 Sposobu i poziom finansowania technologii opcjonalnej

W tabeli poniżej zestawiono obecnie refundowane preparaty allopurinolu.

Tabela 10. Refundowane preparaty allopurinolu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Allupol, tabl., 100 mg	50 tabl.	5909990109418	8,61	8,59	ryczałt	3,22
Milurit, tabl., 100 mg	50 tabl.	5909990163212	8,59	8,59	ryczałt	3,2
Milurit, tabl., 300 mg	30 tabl.	5909990414819	15,06	15,06	ryczałt	3,2

1.4 Oceniane punkty końcowe


W analizie oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W zakresie skuteczności leczenia oceniano następujące punkty końcowe:

przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

- odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl;
- redukcja poziomu kwasu moczowego w surowicy;
- zaostrzenia dny moczanowej;
- redukcja liczby guzków dnawych;
- redukcja wielkości guzków dnawych;

hiperurykemia w zespole rozpadu guza:

- zmiana stężenia kwasu moczowego;

- 
-
- zmiana poziomu kreatyniny w osoczu;
 - częstość występowania jawnego TLS;
 - częstość występowania utajonego (laboratoryjnego TLS).

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;
- zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zgony.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania febuksostatu (preparatu Adenuric) w zakresie wszystkich zarejestrowanych wskazań.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p><u>Pacjenci dorośli z:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłą hiperurykemią w przebiegu dny moczanowej • hiperurykemią (lub z ryzykiem jej wystąpienia) poddawani chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza
Rodzaj interwencji (I)	Febuksostat (preparat Adenuric)
Komparator (C)	Allopurinol
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <p><u>przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl; • redukcja poziomu kwasu moczowego w surowicy; • zaostrzenia dny moczanowej; • redukcja liczby guzków dnawych; • redukcja wielkości guzków dnawych; <p><u>hiperurykemia w zespole rozpadu guza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia kwasu moczowego; • zmiana poziomu kreatyniny w osoczu; • częstość występowania jawnego TLS; • częstość występowania utajonego (laboratoryjnego TLS); • odpowiedź kliniczna. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; • zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego; • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; • zgony.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Pubmed (Medline);
 - Elsevier (jednoczesne przeszukiwanie baz Medline i Embase);
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Zakres czasowy ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 06.08.2015. Strategię przeszukiwania przedstawiono w aneksie 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D. i P.W.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - pacjenci zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla febuksostatu.
- Badana interwencja:
 - febuksostat (dawkowanie zgodnie z ChPL).
- Komparatory bezpośrednie:
 - allopurinol.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:
 - przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej:
 - odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl;
 - redukcję poziomu kwasu moczowego w surowicy;
 - zaostrzenia dny moczanowej;
 - redukcję liczby guzków dnawych;
 - redukcję wielkości guzków dnawych;
 - hiperurykemia w zespole rozpadu guza:
 - zmianę stężenia kwasu moczowego w surowicy;
 - zmianę poziomu kreatyniny w osoczu;
 - odpowiedź kliniczną;
 - częstość występowania jawnego klinicznie TLS;
 - częstość występowania utajonego (laboratoryjnego) TLS.
 - bezpieczeństwo leczenia:
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
 - częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych;
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego;
 - częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

-
- ryzyko zgonu.

- Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją.
- Badania bez grupy kontrolnej (obserwacyjne).
- Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania.
- Badania retrospektywne.
- Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem.
- Badania populacji niezgodnej z wnioskowaną (np. badania subpopulacji z wnioskowanym wskazaniem, ale dodatkowymi obciążeniami niewymienionymi we wniosku refundacyjnym).
- Dawka febuksostatu inna niż zarejestrowana (wszystkie dawki inne niż 80 i 120 mg dziennie).

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.D.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2013), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (P.W.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane z wielu publikacji dotyczących często tego samego badania, ale jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania). W przypadku badań, które miały otwarte, długoterminowe kontynuacje – ekstrahowano dane dla fazy zaślepionej.

W przypadku, gdy w badaniu wyniki były raportowane w postaci 95% przedziału ufności, przedział ten był przeliczany na odchylenie standardowe (SD) za pomocą uprzednio przygotowanego kalkulatora Excel.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (ryzyko błędu systematycznego). Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (M.D. i P.W.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.6 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*). Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$ oraz $p < 0,1$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*, pojedyncze badanie) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – *weighted mean difference*, jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, MD wyliczono dla $p=0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza Excel 2013.

3.1.7 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNTH (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*). Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza Excel 2013.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii febuksostatem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.1.2 i 3.1.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawia aneks 1.

W toku przeszukiwania baz danych 1478 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 28 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 6 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 6 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa febuksostatu włączono:

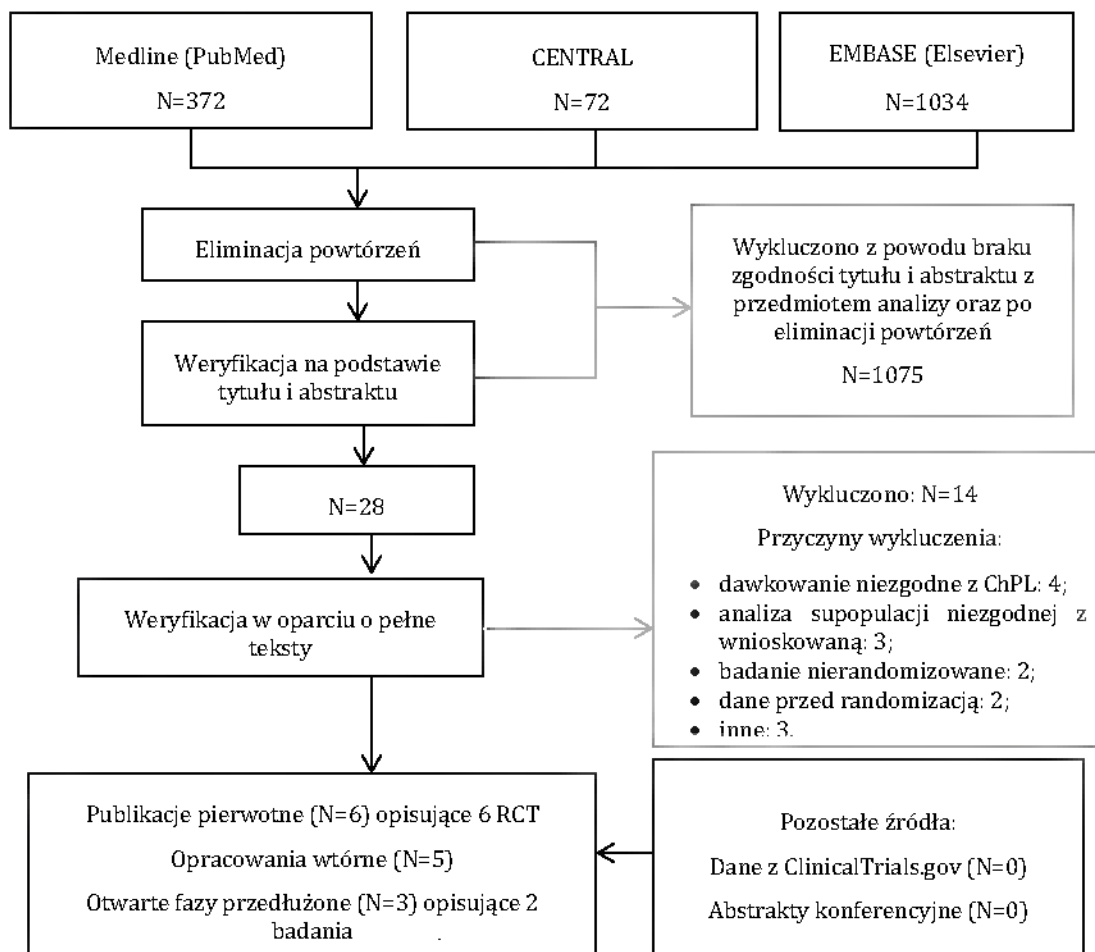
- przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej:
 - 5 publikacji opisujących 5 randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących febuksostat z allopurinolem;
 - 3 publikacje opisujące 2 badania stanowiące otwarte fazy przedłużone, uwzględnione w oddzielnej analizie;
- hiperurykemia w zespole rozpadu guza:
 - 1 publikację opisującą 1 randomizowane, kontrolowane badanie porównujące febuksostat z allopurinolem.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano również 5 prac mających charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa.

Dodatkowo na stronie ClinicalTrials.gov odnaleziono dane dla czterech zidentyfikowanych w przeglądzie baz bibliograficznych randomizowanych badań (3 badania dla przewlekłej hiperurykemii w przebiegu dny moczanowej i 1 badanie dla hiperurykemii w zespole rozpadu guza), dla których opublikowano wyniki na stronie ClinicalTrials.gov. Korzystano z nich w celu uzupełnienia danych z publikacji. Na stronie ClinicalTrials.gov nie zidentyfikowano randomizowanych badań, dla których opublikowano wyniki, ale nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowych.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania.



4.2 Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądu systematycznego dotyczących zastosowania febuksostatu w leczeniu hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej. Nie zidentyfikowano natomiast opracowań porównujących febuksostat z allopurinolem w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza.

Zidentyfikowane opracowania wtórne oraz uzyskane w nich najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa febuksostatem przedstawiono poniżej.

4.2.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Do analizy włączono opracowania wtórne dotyczące zastosowania febuksostatu w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w dnie moczanowej, które:

- spełniały kryteria przeglądu systematycznego;
- zawierały informację na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów (w celu zminimalizowania ryzyka popełnienia błędu);
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej trzech baz danych (w celu zminimalizowania ryzyka pominięcia/niezidentyfikowania istotnych publikacji lub selektywnego raportowania doniesień);
- zostały opublikowane po 2008 roku (aktualne dane).

4.2.1.1 Tayar 2013 (Przegląd Cochrane)

Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD008653.

Celem niniejszego przeglądu był ocena korzyści i efektów niepożądanych zastosowania febuksostatu w leczeniu przewlekłej dny moczanowej.

Przeszukano bazy The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE oraz bazę International Pharmaceutical Abstracts od początku do lipca 2011 roku. Przeszukano również bazę clinicaltrials.gov pod kątem referencji do badań dla febuksostatu. Przeszukiwanie baz danych nie było w żaden sposób ograniczane.

Dwóch autorów niezależnie przeglądało wyniki wyszukiwania; wszelkie niezgodności pomiędzy badaczami były rozwiązywane na drodze dyskusji. Włączano wszystkie kontrolowane badania kliniczne lub otwarte badania, w których stosowano febuksostat niezależnie od dawki.

Do analizy włączono 4 badania randomizowane oraz 2 badania otwarte obejmujące łącznie 3978 pacjentów. 3 badania dotyczyły skuteczności febuksostatu 80 mg w porównaniu do allopurinolu (Schumacher 2008, Becker 2010 i Becker 2005), a 2 (Schumacher 2008, Becker 2005) skuteczności febuksostatu 120 mg w porównaniu do allopurinolu. Ryzyko błędu systematycznego różniło się w zależności od analizowanego punktu końcowego i było od niskiego do wysokiego.

Uzyskano następujące wyniki.

Punkt końcowy	RR (95% CI)	P
Febuksostat 80 mg		
Częstość występowania zaostrzeń dny	1,12 (0,98; 1,27)	0,098
Częstość osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl	1,80 (1,55; 2,09)	<0,00001
Procentowa redukcja poziomu kwasu moczowego w osoczu pomiędzy wartością wyjściową a końcem badania	-1,24 (-1,50; -0,99)*	<0,00001
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,94 (0,89; 0,99)	b.d.

Poważne zdarzenia niepożądane	0,88 (0,55; 1,42)	b.d.
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	-0,00 (-0,02; 0,01)	b.d.
Febeksostat 120 mg		
Częstość występowania zaostrzeń dny	1,29 (0,87; 1,91)	0,20
Częstość osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl	2,16 (1,91; 2,45)	<0,00001
Procentowa redukcja poziomu kwasu moczowego w osoczu pomiędzy wartością wyjściową a końcem badania	-1,93 (-2,19; -1,67)*	<0,00001
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,90 (0,84; 0,96)	b.d.
Poważne zdarzenia niepożądane	1,16 (0,70; 1,93)	b.d.
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	0,01 (-0,00; 0,02)	b.d.

* Wartość MD (*Mean Difference*, średnia różnica).

Pomimo iż częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej wymagających interwencji terapeutycznej może być wyższa w przypadku pacjentów przyjmujących febeksostat w porównaniu do pacjentów otrzymujących allopurinol w początkowej fazie leczenia, nie obserwowano zwiększonego występowania zaostrzeń dny w długoterminowych kontynuacjach badań w porównaniu do allopurinolu. Febeksostat w każdej dawce wykazał korzyści pod względem osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy < 6,0 mg/dl oraz redukcji poziomu kwasu moczowego pomiędzy wartością wyjściową a ostatnią wizytą w porównaniu do allopurinolu.

4.2.1.2 Ye 2013

Ye P, Yang S, Zhang W, Lv Q, Cheng Q, Mei M, Luo T, Liu L, Chen S, Li Q. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2013 Feb;35(2):180-9.

Przegląd systematyczny i metaanaliza Ye 2013 oceniają skuteczność i tolerancję febeksostatu wśród pacjentów z hiperurykemią spowodowaną lub nie dną moczanową.

Przeszukano główne elektroniczne bazy danych (PubMed, EMBASE, the Science Citation Index, the Cochrane library, the Chinese Biological Medical Database, the Chinese National Knowledge Infrastructure, the VIP Database for Chinese Technical Periodicals) w poszukiwaniu artykułów ze wszystkich lat (do lutego 2012), a także strony American College of Rheumatology, the European League Against Rheumatism, the Chinese State Food and Drug Administration oraz clinicaltrials.gov w poszukiwaniu badań nieopublikowanych. Do analizy włączano jedynie randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT). Przeszukiwania baz danych oraz selekcji artykułów dokonywało niezależnie dwóch badaczy.

Do analizy włączono 10 badań porównujących febeksostat z placebo i allopurinolem (w 7 badaniach porównywano febeksostat z allopurinolem – Becker 2005, Schumacher 2008, Becker 2009, Becker 2010, Kamatani 2011a, Kamatani 2011b, Fenghung Zhang).

Uzyskano następujące wyniki.

Punkt końcowy	OR (95% CI)	P
Częstość osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl podczas ostatniej wizyty	3,14 (1,82; 5,44)	<0,0001
Febuksostat 80 mg		
Częstość osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl podczas ostatniej wizyty	3,27 (2,14; 5,00)	<0,00001
Febuksostat 120 mg		
Częstość osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl podczas ostatniej wizyty	6,67 (5,23; 8,51)	<0,00001
Tolerancja		
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,93 (0,82; 1,06)	0,27
Poważne zdarzenia niepożądane	0,90 (0,62; 1,20)	0,37
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	1,23 (0,66; 2,29)	0,52

Febuksostat był bardziej skuteczny od allopurinolu pod względem obniżania poziomu kwasu moczowego w surowicy. Tolerancja febuksostatu jest porównywalna do tolerancji preparatu allopurinolu.

4.2.1.3 Faruque 2013

Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N, Tjosvold L, Homik J, Tonelli M. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec;43(3):367-75.

Celem przeglądu systematycznego Faruque 2013 była ocena bezpieczeństwa i skuteczności febuksostatu w porównaniu do allopurinolu w leczeniu przewlekłej dny moczanowej.

Autorzy analizy przeprowadzili przegląd systematyczny* i metaanalizę badań randomizowanych i nierandomizowanych porównujących doustną postać febuksostatu z postacią doustną allopurinolu. Dwóch badaczy niezależnie przeprowadzało selekcję badań, oceniało ich jakość i ekstrahowało dane.

Spośród 1076 zidentyfikowanych, potencjalnie istotnych referencji, 7 badań i 25 związanych z nimi publikacji spełniło kryteria włączenia i ostatecznie do analizy włączono 5 badań (FACT, CONFIRMS, APEX, Kamatani 2011 S13 i Kamatani 2011 S44).

Wyniki uzyskane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Punkt końcowy	RR (95% CI)	P
Częstość występowania zaostrzeń dny	1,16 (1,02; 1,31)	0,02
Częstość występowania zaostrzeń dny w przypadku	1,34 (1,19; 1,50)	<0,00001

* W badaniu pojawia się informacja, że przegląd został przeprowadzony zgodnie z uprzednio przygotowanym protokołem, oraz że spełnia zasady określone w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, brak jest natomiast przytoczenia konkretnych baz, w których prowadzono wyszukiwanie.

obecności okresu profilaktyki		
Częstość występowania zaostrzeń dny w przypadku braku okresu profilaktyki	1,09 (0,99; 1,20)	0,06
Częstość występowania zaostrzeń dny w przypadku niskiej dawki FBX (80 mg/d lub mniej)	1,12 (0,96; 1,31)	0,15
Częstość występowania zaostrzeń dny w przypadku wysokiej dawki FBX (>80 mg/d)	1,16 (1,02; 1,33)	0,02
Częstość występowania zaostrzeń dny i dnawego zapalenia stawów	1,16 (1,03; 1,30)	0,01
Częstość osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl	1,56 (1,22; 2,00)	0,0004
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	0,94 (0,90; 0,99)	0,01
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	1,59 (0,47; 5,41)	b.d.
Nieprawidłowości funkcjonowania wątroby	1,03 (0,80; 1,34)	b.d.

Febuksostat nie obniżał ryzyka występowania zaostrzeń dny w porównaniu z allopurinolem. Ogółem, ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych było niższe wśród pacjentów otrzymujących febuksostat w porównaniu do pacjentów leczonych allopurinolem. Pacjenci otrzymujący febuksostat mieli większe prawdopodobieństwo osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl niż pacjenci przyjmujący allopurinol. Analiza w podgrupach nie wykazała istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka występowania zaostrzeń dny pomiędzy niską a wysoką dawką febuksostatu.

4.2.1.4 Castrejon 2014

Castrejon I, Toledano E, Piedad Rosario M, Loza E, Perez-Ruiz F, Carmona L. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2015 Jul;35(7):1127-37.

Celem przeglądu systematycznego Castrejon 2014 była ocena bezpieczeństwa allopurinolu w porównaniu do innych leków obniżających poziom kwasu moczowego (w tym febuksostatu) w leczeniu przewlekłej dny moczanowej.

Przeszukano bazy The Cochrane Library, MEDLINE oraz EMBASE od początku do stycznia 2014 roku. Do analizy włączano kontrolowane badania kliniczne oraz przeglądy systematyczne w których oceniano bezpieczeństwo allopurinolu w leczeniu przewlekłej dny moczanowej. Dwóch badaczy niezależnie przeprowadzało selekcję badań, oceniali ich jakość i ekstrahowało dane.

Do analizy włączono 7 badań randomizowanych obejmujących łącznie 4506 pacjentów oraz 4 przeglądy systematyczne. 4 badania randomizowane dotyczyły bezpieczeństwa allopurinolu w porównaniu z febuksostatem. W przypadku febuksostatu dane analizowano łącznie dla wszystkich dawek zakładając takie samo ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w tych grupach.

Uzyskano następujące wyniki.

Punkt końcowy	RR (95% CI)	P
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	1,04 (0,98; 1,11)	0,957

Autorzy przeglądu nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem między grupą allopurinu (300 mg) i febeksostatu (40-240 mg).

4.2.1.5 Seth 2014 (Przegląd Cochrane)

Seth R, Kydd ASR, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 14;10:CD006077.

Celem niniejszego przeglądu był ocena korzyści i efektów niepożądanych zastosowania febeksostatu w leczeniu przewlekłej dny moczanowej.

Przeszukano bazy The Cochrane Library, MEDLINE oraz EMBASE od początku do 14 stycznia 2014 roku. Przeszukano również strony American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism w poszukiwaniu abstraktów oraz rejestry badań klinicznych.

Dwóch autorów niezależnie przeglądało wyniki wyszukiwania; wszelkie niezgodności pomiędzy badaczami były rozwiązywane na drodze dyskusji. Włączano wszystkie randomizowane kontrolowane badania kliniczne lub quasi-randomizowane badania, w których stosowano allopurinol.

Do analizy włączono 11 badań porównujących allopurinol z placebo oraz innymi lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego (w 4 badaniach porównywano allopurinol z febeksostatem – Becker 2005, Schumacher 2008, Becker 2010, Singal 2011).

Uzyskano następujące wyniki.

Punkt końcowy	RR (95% CI)	P
Febeksostat 80 mg		
Częstość występowania zaostrzeń dny	0,89 (0,71; 1,10)	0,28
Częstość osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl	0,55 (0,48; 0,63)	<0,00001
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0,89 (0,62; 1,26)	0,50
Zdarzenia niepożądane ogółem	1,06 (1,01; 1,12)	0,022
Poważne zdarzenia niepożądane	1,13 (0,71; 1,82)	0,60
Febeksostat 120 mg		
Częstość występowania zaostrzeń dny	0,62 (0,51; 0,76)	<0,00001
Częstość osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl	0,48 (0,42; 0,56)	<0,00001
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0,85 (0,56; 1,31)	0,47
Zdarzenia niepożądane ogółem	1,12 (1,05; 1,20)	0,00070
Poważne zdarzenia niepożądane	0,86 (0,52; 1,44)	0,57

Stosowanie allopurinolu wiązało się z mniejszym ryzykiem występowania zaostrzeń dny moczanowej w porównaniu do febuksostatu. Pacjenci otrzymujący febuksostat mieli jednak większe prawdopodobieństwo osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl niż pacjenci przyjmujący allopurinol. Ogółem, ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych było wyższe wśród pacjentów otrzymujących allopurinol w porównaniu do pacjentów leczonych febuksostatem.

4.2.1.6 Podsumowanie

Zidentyfikowano 5 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Trzy zidentyfikowane przeglądy systematyczne koncentrowały się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa febuksostatu w porównaniu do allopurinolu, natomiast w pozostałych 2 opracowaniach oceniano allopurinol na tle leków obniżających stężenie kwasu moczowego, w tym na tle febuksostatu.

Prezentowane w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych wyniki pokrywają się w znacznej mierze z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej oceny skuteczności febuksostatu w porównaniu do allopurinolu. Z dostępnych badań wtórnych wynika, że febuksostat stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w grupie pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w przebiegu dny moczanowej oraz że skuteczność terapii febuksostatem jest wyższa w stosunku do allopurinolu stosowanego w standardowych dawkach, przy jednoczesnym porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

4.2.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy, która miałaby charakter przeglądu systematycznego, dotyczącej porównania febuksostatu z allopurinolem w leczeniu lub zapobieganiu hiperurykემii w zespole rozpadu guza.

4.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania*:

* Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Tabela 11. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali Jadad.

	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przerwali badanie	Ocena w skali JADAD
Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej						
APEX	1	0	1	0	1	3
FACT	1	1	1	0	1	4
CONFIRMS	1	1	1	0	1	4
Huang 2014	1	1	1	0	1	4
Xu 2015	1	1	1	0	1	4
Hiperurykemia w zespole rozpadu guza						
FLORENCE	1	0	1	0	1	3

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Podsumowując, jakość większości włączonych do analizy badań można ocenić na wysoką (cztery badania uzyskały 4 punkty w pięciostopniowej skali Jadad), choć żadne z badań nie uzyskało maksymalnej oceny, co wynika z braku szczegółowego opisu metody zaślepienia. Jedno włączone badanie (APEX) oceniono na 3 punkty w skali Jadad, co oznacza umiarkowaną jakość dowodów. Obniżenie oceny w tym badaniu wynikało z braku szczegółowego opisu metody zaślepienia oraz metody randomizacji, mimo iż badanie opisano jako randomizowane i podwójnie zaślepienie.

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Badanie FLORENCE porównujące febuksostat z allopurinolem otrzymało 3 punkty w skali Jadad, co cechuje badania o umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego. Obniżenie punktacji spowodowane było brakiem szczegółowego opisu metody zaślepienia randomizacji oraz brakiem precyzyjnego opisu metody zaślepienia próby, w związku z czym niemożliwe jest zweryfikowanie przeprowadzenia randomizacji oraz zaślepienia próby.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

5.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki uzyskane z dostępnych badań klinicznych dla porównania stosowania febuksostatu i allopurinolu w ramach leczenia przewlekłej hiperurykemii w dnie moczanowej u dorosłych. Analizę stratyfikowano ze względu na dobową dawkę febuksostatu. Uwzględniono jedynie zarejestrowane dawki leku: 80 mg na dobę oraz 120 mg na dobę.

5.1.1 Febuksostat w dawce 80 mg/dobę

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie febuksostatu w dawce 80 mg na dobę i allopurinolu. Leki porównywano pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Porównanie objęło wszystkie 5 włączonych do analizy badań:

- APEX;
- FACT;
- CONFIRMS;
- Huang 2014;
- Xu 2015.

5.1.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności febuksostatu w dawce 80 mg na dobę w odniesieniu do allopurinolu pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w czterech punktach czasowych:
 - w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
 - w 28. tygodniu;
 - w 52. tygodniu;
 - podczas ostatniej wizyty*;
- zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową (baseline) a wartością uzyskaną w dwóch punktach czasowych:
 - w 28. tygodniu;

* Ostatnia wizyta w publikacji do badania FACT rozumiana jest jako ostatnia wizyta, podczas której zbierano dane dla poziomu kwasu moczowego w surowicy. Czas ostatniej wizyty mógł się różnić dla poszczególnych pacjentów.

- podczas ostatniej wizyty*;
- zmiana liczby guzków dnaowych;
- zmiana wielkości guzków dnaowych;
- częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w analizowanym okresie obserwacji:
 - 1-8 tydzień;
 - 9 tydzień – koniec terapii.

5.1.1.1.1 Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy

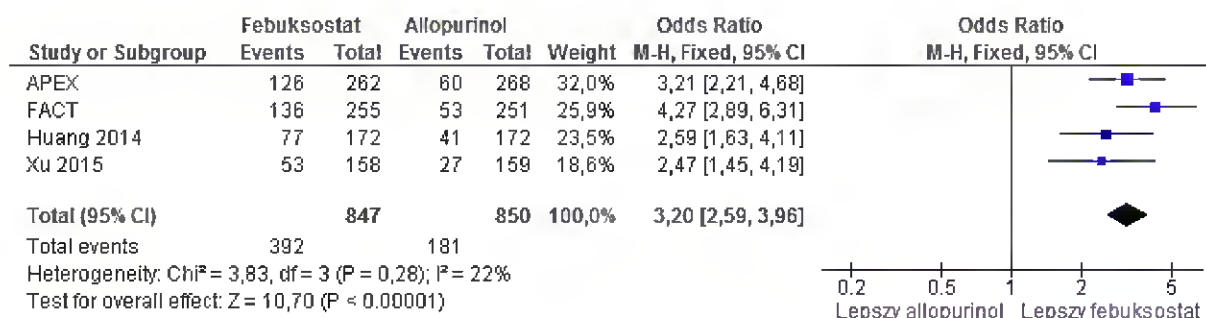
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy oceniano w czterech badaniach porównujących febuksostat w dawce 80 mg na dobę z allopurinolem: APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015. We wszystkich badaniach otrzymano istotny statystycznie wynik na korzyść febuksostatu. Metaanaliza wyników tych czterech badań wykazała istotnie statystycznie częstsze osiągnięcie poziomu kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich trzech miesięcy w grupie febuksostatu - patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 12. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febuksostat 80 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
APEX	262	126 (48,1)	268	60 (22,4)	3,21 (2,21; 4,68)	<0,0001	3,89 (3,0; 5,6)
FACT	255	136 (53,3)	251	53 (21,1)	4,27 (2,89; 6,31)	<0,0001	3,10 (2,5; 4,1)
Huang 2014	172	77 (44,8)	172	41 (23,8)	2,59 (1,63; 4,11)	0,0001	4,78 (3,3; 9,0)
Xu 2015*	158	53 (33,5)	159	27 (17,0)	2,47 (1,45; 4,19)	0,0008	6,04 (3,9; 14,0)
Metaanaliza (fixed effect)					3,20 (2,59; 3,96)	<0,0001	4,12 (3,2; 5,7)

* W badaniu Xu 2015 raportowano odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 360 μmol/l (tj. 6,05 mg/dl).

Rysunek 3. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.1.1.2 Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu

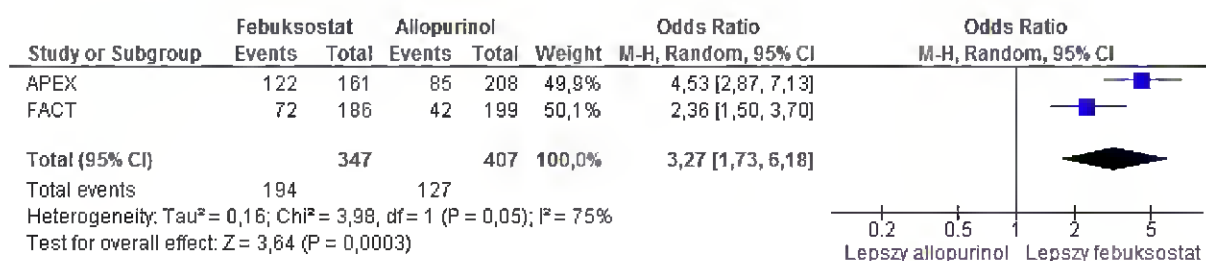
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu oceniano w dwóch badaniach – APEX i FACT, przy czym dane z badania FACT zaczerpnięto ze strony internetowej clinicaltrials.gov, ponieważ nie były dostępne w publikacji. W obu badaniach uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść febeksostatu. Metaanaliza obu badań również wykazała większy odsetek osób osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu w grupie febeksostatu w dawce 80 mg/dobę niż w odniesieniu do grupy allopurinolu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 13. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
APEX	161	122 (75,8)	208	85 (40,9)	4,53 (2,87; 7,13)	<0,0001	2,86 (2,3; 3,9)
FACT*	186	72 (38,7)	199	42 (21,1)	2,36 (1,50; 3,70)	0,0002	5,68 (3,8; 11,6)
Metaanaliza (random effect)					3,27 (1,73; 6,18)	0,0003	3,82 (2,3; 10,8)

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

Rysunek 4. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.1.1.3 Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu oceniano w badaniu FACT. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść febeksostatu – patrz tabela poniżej.

Tabela 14. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febuksostat 80 mg/d		Allopurinol 300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
FACT	159	129 (81,1)	178	70 (39,3)	6,63 (4,03; 10,92)	<0,0001	2,39 (2,0; 3,1)

5.1.1.1.4 Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty

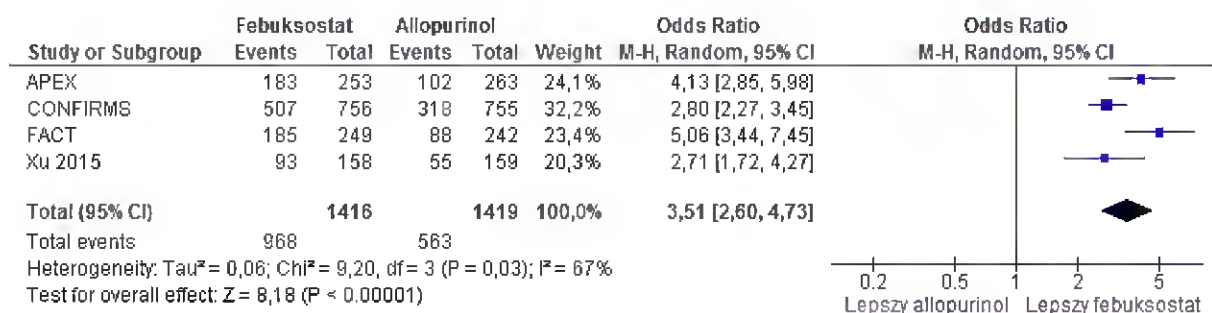
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty oceniano w badaniach APEX, CONFIRMS, FACT i Xu 2015. W każdym z badań wynik był istotny statystycznie na korzyść grupy febeksostatu w dawce 80 mg na dobę. Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty w grupie febeksostatu dawkowanego 80 mg raz na dobę niż w grupie allopurinolu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 15. Odsetek pacjentów osiagajacych poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartosc p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
APEX	253	183 (72,3)	263	102 (38,8)	4,13 (2,85; 5,98)	<0,0001	2,98 (2,4; 3,9)
CONFIRMS	756	507 (67,1)	755	318 (42,1)	2,80 (2,27; 3,45)	<0,0001	4,01 (3,4; 5,0)
FACT	249	185 (74,3)	242	88 (36,4)	5,06 (3,44; 7,45)	<0,0001	2,64 (2,2; 3,4)
Xu 2015*	158	93 (58,9)	159	55 (34,6)	2,71 (1,72; 4,27)	<0,0001	4,12 (2,9; 7,3)
Metaanaliza (random effect)					3,51 (2,60; 4,73)	<0,0001	3,32 (2,7; 4,3)

* W badaniu Xu 2015 raportowano odsetek pacjentów osiagajacych poziom kwasu moczowego w surowicy < 360 μmol/l (tj. 6,05 mg/dl).

Rysunek 5. Odsetek pacjentów osiagajacych poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.1.1.5 Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu

Zmianę poziomu kwasu moczowego w surowicy w 28. tygodniu pomiędzy febeksostatem w dawce 80 mg a allopurinolem oceniano w badaniach APEX i FACT (dane ze strony internetowej clinicaltrials.gov). W obu badaniach uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy febeksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febeksostatu w dawce 80 mg na dobę w porównaniu do allopurinolu – patrz tabela i rysunek poniżej.

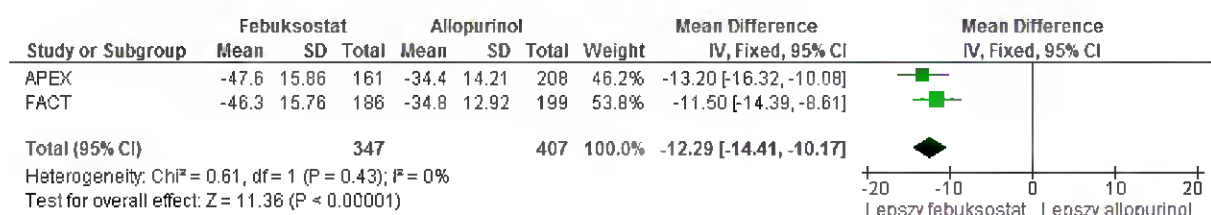
Tabela 16. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy w 28. tygodniu – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg	Allopurinol 100-300 mg/d	WMD (95% CI)	Wartosc p
---------	-------------------	--------------------------	--------------	-----------

	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
APEX*	161	-47,6	15,86	208	-34,4	14,21	-13,20 (-16,32; -10,08)	<0,0001
FACT*	186	-46,3	15,76	199	-34,8	12,92	-11,50 (-14,39; -8,61)	<0,0001
Metaanaliza (fixed effect)							-12,29 (-14,41; -10,17)	<0,0001

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak dokładnych danych dla tego punktu końcowego w publikacji APEX, całkowity brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji FACT.

Rysunek 6. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy w 28. tygodniu – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.1.1.6 Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty

Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty oceniana była w badaniach APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015, przy czym dane z badania APEX pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov ze względu na brak dokładnych wartości w publikacji. W badaniach APEX i FACT raportowano zmianę względną (procentową), natomiast w badaniach Huang 2014 i Xu 2015 zmianę bezwzględną. W związku z niejednorodnym raportowaniem jednostek miar przeprowadzono dwie metaanalizy. W przypadku obu metaanaliz odnotowano istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febeksostatu w dawce 80 mg w porównaniu z grupą allopurinolu – patrz poniższe tabele i rysunki.

Tabela 17. Zmiana względna poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg			Allopurinol 100-300 mg/d			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
APEX*	253	-45,2	18,16	263	-33,7	14,75	-11,50 (-14,36; -8,64)	<0,0001
FACT	249	-44,73	19,1	242	-32,99	15,33	-11,74 (-14,80; -8,68)	<0,0001

Metaanaliza (fixed effect)

-11,61 (-13,70; -9,52)

<0,0001

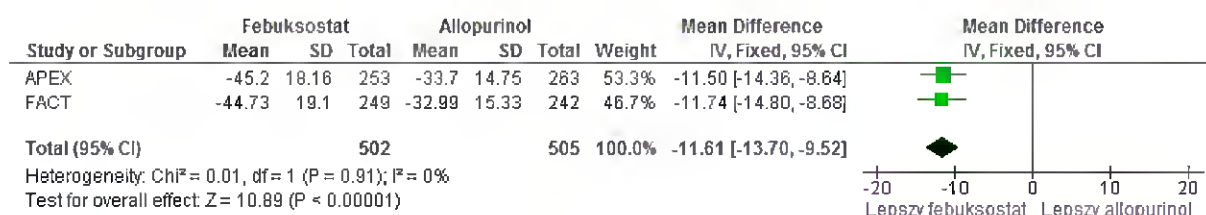
* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak dokładnych danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

Tabela 18. Zmiana bezwzględna (wyrażona w mg/dl) poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

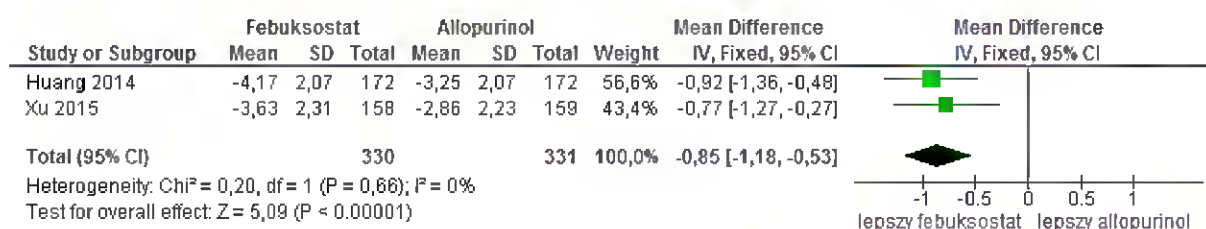
Badanie	Febeksostat 80 mg			Allopurinol 300 mg/d			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Huang 2014*	172	-4,17	2,07	172	-3,25	2,07	-0,92 (-1,36; -0,48)	<0,0001
Xu 2015	158	-3,63	2,31	159	-2,86	2,23	-0,77 (-1,27; -0,27)	0,003
Metaanaliza (fixed effect)							-0,85 (-1,18; -0,53)	<0,0001

* Wartości SD oszacowane zostały na podstawie 95% przedziału ufności; ** w badaniu Xu 2015 poziom kwasu moczowego raportowano w $\mu\text{mol/l}$, na potrzeby metaanalizy wartości te przeliczono na mg/dl.

Rysunek 7. Zmiana względna poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



Rysunek 8. Zmiana bezwzględna poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.1.1.7 Zmiana liczby guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W opinii autorów obu

badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febeksostatem w dawce 80 mg na dobę a allopurinolem.

W badaniu Huang 2014 punkt końcowy oceniany był w całej populacji badanej. W tym przypadku również nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy rozpatrywanymi terapiami.

Tabela 19. Zmiana liczby guzków dnawych – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Okres obserwacji	Febuksostat 80 mg		Allopurinol 100-300 mg/d	
		N	Mediana (liczba guzków)	N	Mediana (liczba guzków)
APEX	28. tydzień*	28	0	47	0
	ostatnia wizyta*	42	0	62	0
FACT	28. tydzień*	38	0	37	0
	52. tydzień	33	0	35	0
	ostatnia wizyta*	52	0	47	-39,6
Huang 2014	28. tydzień	172	-0,28 (SD=1,14)**	172	-0,15 (SD=1,14)**

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

** SD wyznaczone na podstawie wartości 95% CI podanej w publikacji.

5.1.1.1.8 Zmiana wielkości guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W opinii autorów obu badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febeksostatem 80 mg/dobę a allopurinolem.

Tabela 20. Zmiana wielkości guzków dnawych – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Okres obserwacji	Febuksostat 80 mg		Allopurinol 100-300 mg/d	
		N	Mediana (%)	N	Mediana (%)
APEX	28. tydzień*	26	-45,6	46	-31,5
	ostatnia wizyta*	42	-33,8	61	-22,6
FACT	28. tydzień*	36	-29,5	33	-28,6
	52. tydzień	32	-83	30	-50
	ostatnia wizyta*	50	-51,7	44	-39,6

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

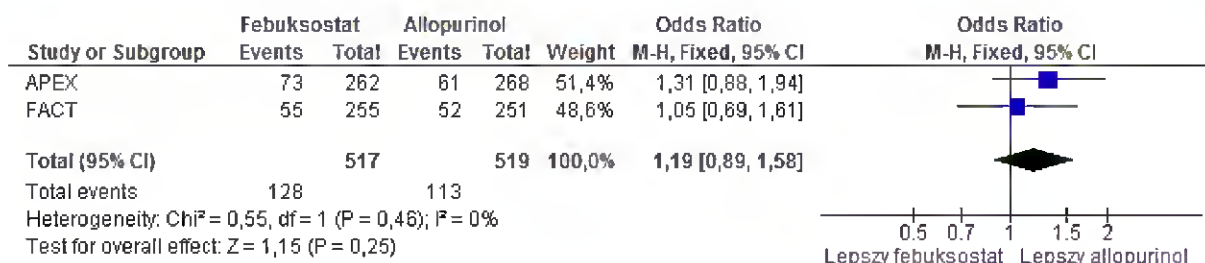
5.1.1.1.9 Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej (*gout flares*) w czasie pierwszych 8 tygodni oceniano w badaniach APEX i FACT. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza obu badań również wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą febeksostatu w dawce 80 mg na dobę a grupą allopurinolu, co pozwala wnioskować, że obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 21. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
APEX	262	73 (27,9)	268	61 (22,8)	1,31 (0,88; 1,94)	0,1773
FACT	255	55 (21,6)	251	52 (20,7)	1,05 (0,69; 1,61)	0,8146
Metaanaliza (fixed effect)					1,19 (0,89; 1,58)	0,25

Rysunek 9. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.1.1.10 Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii oceniano w badaniach APEX, FACT i Huang 2014, przy czym dane z badania APEX pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov ze względu na brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą febeksostatu w dawce 80 mg na dobę

a grupą allopurinolu, zarówno przy uwzględnieniu badania Huang 2014, jak i nie uwzględniając tego badania – patrz tabela i rysunek poniżej.

Przeprowadzenie metaanalizy dla dwóch przypadków wynika z faktu, iż dla badania Huang 2014 zaobserwowano odmienny trend obliczanego ilorazu szans w porównaniu do pozostałych badań. Mając na uwadze, że badanie to dotyczy populacji chińskiej, u której stwierdzono inny metabolizm analizowanych leków niż u populacji kaukaskiej²⁵ i że wpływ tego faktu na bezpośredniość pozostaje niejasny, postanowiono w celu dokonania wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej rozważyć dwa warianty.

Tabela 22. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

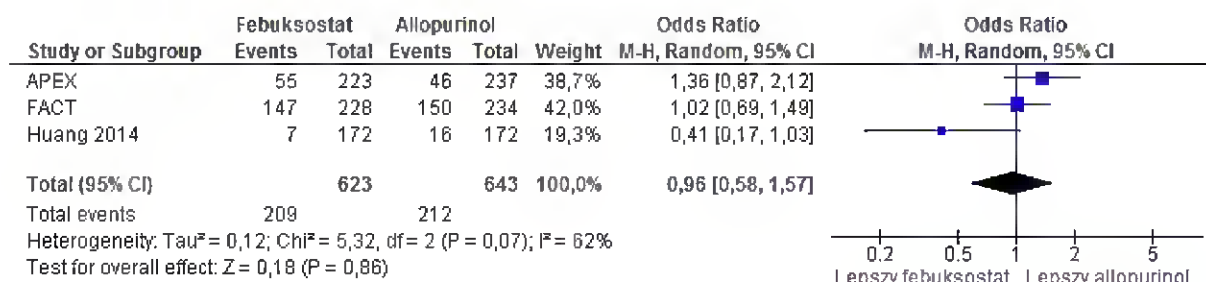
Badanie	Febeksostat 80 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
APEX*	223	55 (24,7)	237	46 (19,4)	1,36 (0,87; 2,12)	0,1745
FACT	228	147 (64,5)	234	150 (64,1)	1,02 (0,69; 1,49)	0,9337
Huang 2014	172	7 (4,1)	172	16 (9,3)	0,41 (0,17; 1,03)	0,0586
Metaanaliza (random effect) ^a					0,96 (0,58; 1,57)	0,86
Metaanaliza (fixed effect) ^b					1,15 (0,86; 1,53)	0,34

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

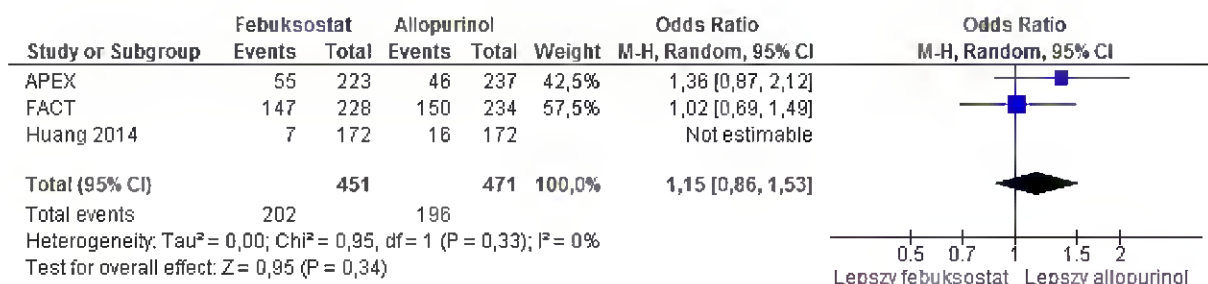
^a Metaanaliza z uwzględnieniem publikacji Huang 2014.

^b Metaanaliza bez uwzględnienia publikacji Huang 2014.

Rysunek 10. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie czasu od 9 tygodnia do końca terapii – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol (włączono Huang 2014).



Rysunek 11. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie czasu od 9 tygodnia do końca terapii – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.1.2 Bezpieczeństwo

W niniejszym podrozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa febeksostatu w dawce 80 mg na dobę w porównaniu do allopurinolu pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (treatment-related adverse events);
- sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane;
- zgony;
- przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

5.1.1.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

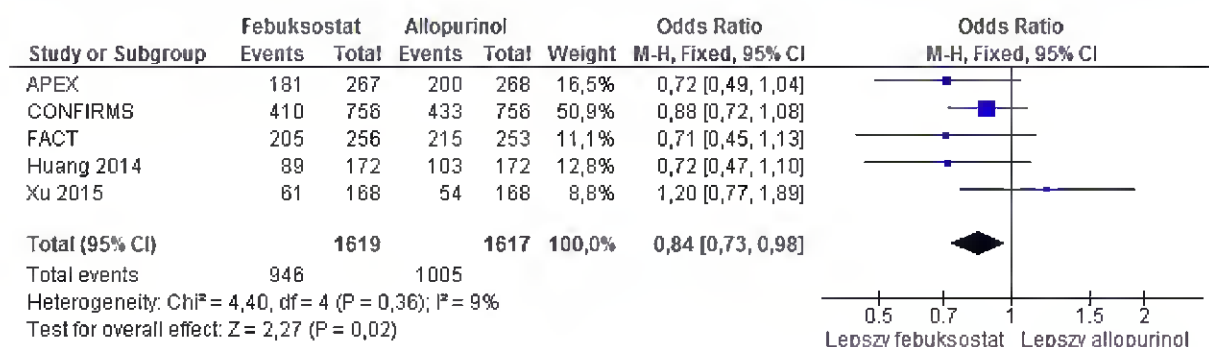
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oceniano we wszystkich włączonych do analizy badaniach. W żadnych z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Metaanaliza wszystkich pięciu badań dała wynik istotny statystycznie na korzyść grupy febeksostatu 80 mg/dobę, w której wystąpiło mniej zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie allopurinolu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane ogółem – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
APEX	267	181 (67,8)	268	200 (74,6)	0,72 (0,49; 1,04)	0,0813	-
CONFIRMS	756	410 (54,2)	756	433 (57,3)	0,88 (0,72; 1,08)	0,2338	-

FACT	256	205 (80,1)	253	215 (85,0)	0,71 (0,45; 1,13)	0,1466	-
Huang 2014	172	89 (51,7)	172	103 (59,9)	0,72 (0,47; 1,10)	0,1290	-
Xu 2015	168	61 (36,3)	168	54 (32,1)	1,20 (0,77; 1,89)	0,4211	-
Metaanaliza (fixed effect)					0,84 (0,73; 0,98)	0,02	26,63 (14,3; 193,3)

Rysunek 12. Zdarzenia niepożądane ogółem – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



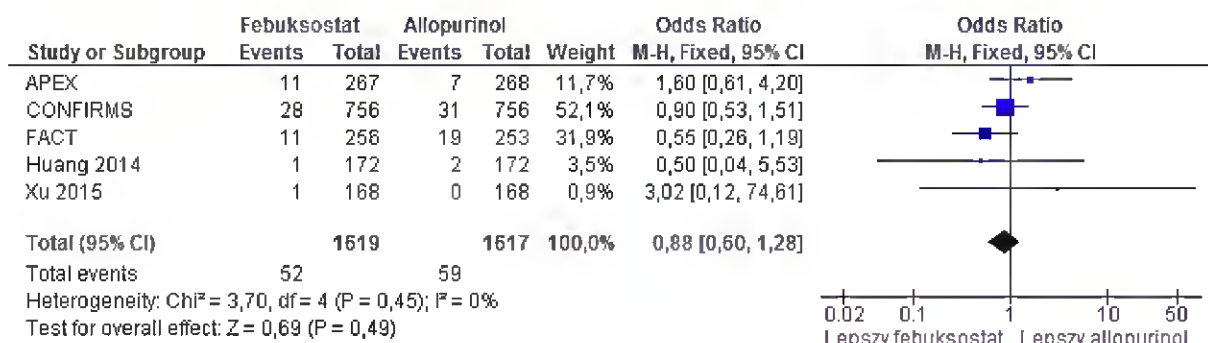
5.1.1.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie febeksostatu w dawce 80 mg na dobę niż w grupie allopurinolu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 24. Poważne zdarzenia niepożądane – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
APEX	267	11 (4,1)	268	7 (2,6)	1,60 (0,61; 4,20)	0,3375
CONFIRMS	756	28 (3,7)	756	31 (4,1)	0,90 (0,53; 1,51)	0,6904
FACT	256	11 (4,3)	253	19 (7,5)	0,55 (0,26; 1,19)	0,1285
Huang 2014	172	1 (0,6)	172	2 (1,2)	0,50 (0,04; 5,53)	0,5697
Xu 2015	168	1 (0,6)	168	0 (0,0)	3,02 (0,12; 74,61)	0,4997
Metaanaliza (fixed effect)					0,88 (0,60; 1,28)	0,49

Rysunek 13. Poważne zdarzenia niepożądane – febeksostat 80 mg vs allopurinol.



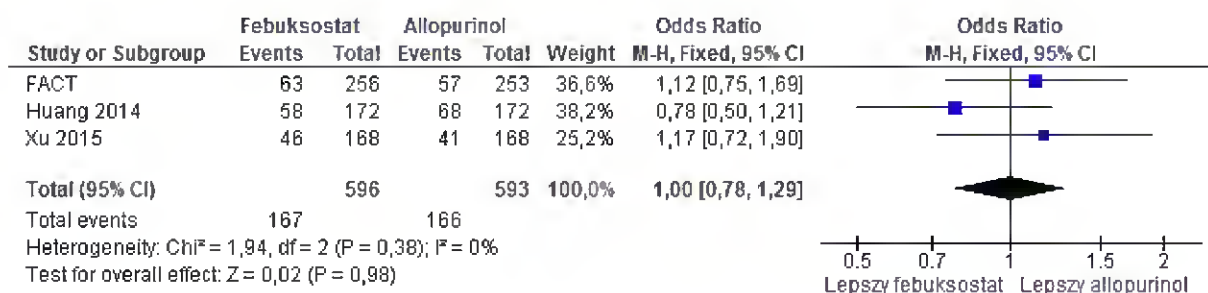
5.1.1.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów przyjmujących febeksostat w dawce 80 mg na dobę, jak i w grupie pacjentów otrzymujących allopurinol – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg/d		Allopurinol 300 mg		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
FACT	256	63 (24,6)	253	57 (22,5)	1,12 (0,75; 1,69)	0,5806
Huang 2014	172	58 (33,7)	172	68 (39,5)	0,78 (0,50; 1,21)	0,2635
Xu 2015	168	46 (27,4)	168	41 (24,4)	1,17 (0,72; 1,90)	0,5337
Metaanaliza (fixed effect)					1,00 (0,78; 1,29)	0,98

Rysunek 14. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



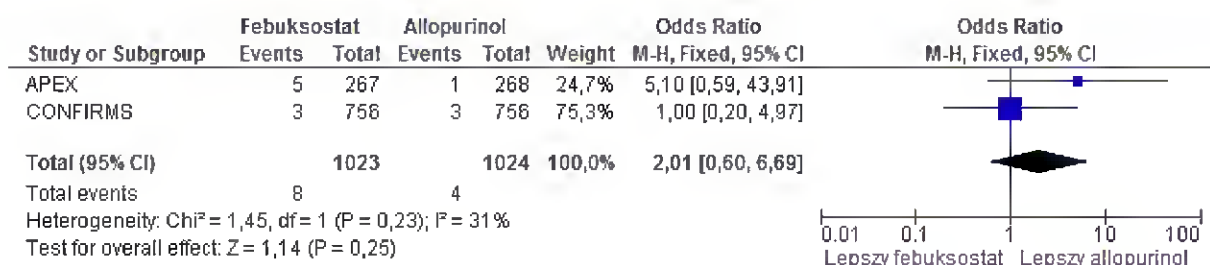
5.1.1.2.4 Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

Częstość występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniach APEX i CONFIRMS. W żadnym z badań z osobna, jak i w metaanalizie obu badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie, w związku z czym można uznać, że obie grupy są porównywalne pod względem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 26. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
APEX	267	5 (1,9)	268	1 (0,4)	5,10 (0,59; 43,91)	0,1384
CONFIRMS	756	3 (0,4)	756	3 (0,4)	1,00 (0,20; 4,97)	1,0000
Metaanaliza (fixed effect)					2,01 (0,60; 6,69)	0,25

Rysunek 15. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.1.2.5 Zgony

Częstość występowania zgonów oceniano we wszystkich włączonych do analizy badaniach. W trzech badaniach (APEX, Huang 2014 i Xu 2015) w czasie trwania badania nie nastąpił zgon żadnego pacjenta. Metaanaliza pozostałych dwóch badań dała wynik nieistotny statystycznie (iloraz szans wynoszący 1,00, p=1,00), który pozwala wnioskować, że obie grupy były porównywalne pod względem częstości występowania zgonów.

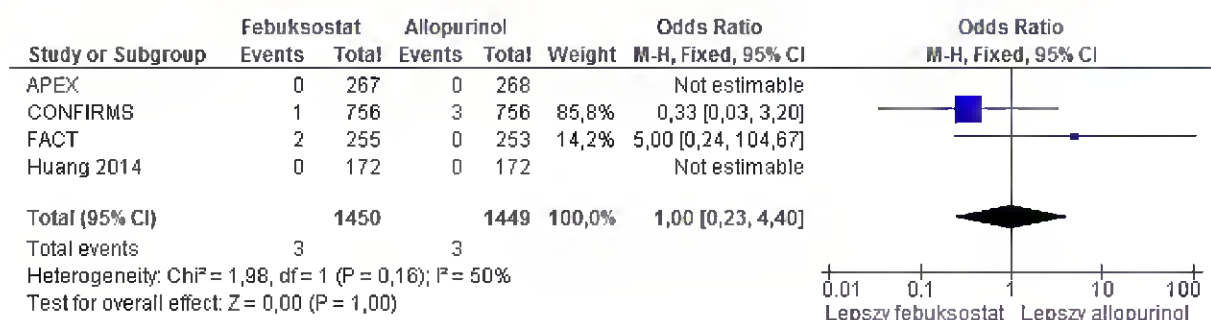
W każdym z badań stwierdzono, iż wystąpienie zgonów nie było związane ze stosowaną terapią lekową. W badaniu Confirms odnotowano cztery zgony: jeden w grupie febeksostatu 80 mg na dobę (obrzęk mózgu/obturacyjna choroba płuc) i trzy w grupie allopurinolu (choroba nadciśnieniowa serca, martwicze zapalenie płuc/sepsa po operacji gruczołka płuc, nagła śmierć). W badaniu FACT odnotowano dwa zgony

w grupie febeksostatu 80 mg na dobę: jeden z nich spowodowany był zastoinową niewydolnością serca, natomiast drugi nastąpił w wyniku krwawień zaotrzewnowych.

Tabela 27. Zgony – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
APEX	267	0 (0,0)	268	0 (0,0)	-	-
CONFIRMS	756	1 (0,1)	756	3 (0,4)	0,33 (0,03; 3,20)	0,3407
FACT	255	2 (0,8)	253	0 (0,0)	5,00 (0,24; 104,67)	0,2996
Huang 2014	172	0 (0,0)	172	0 (0,0)	-	-
Xu 2015	168	0 (0,0)	168	0 (0,0)	-	-
Metaanaliza (fixed effect)					1,00 (0,23; 4,40)	1,00

Rysunek 16. Zgony – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.1.2.6 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oceniano we wszystkich 5 włączonych do analizy badaniach. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza badań wykazała wynik nieistotny statystycznie, który pozwala wnioskować, że częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupą febeksostatu w dawce 80 mg na dobę i grupą allopurinolu – patrz tabela i rysunek poniżej.

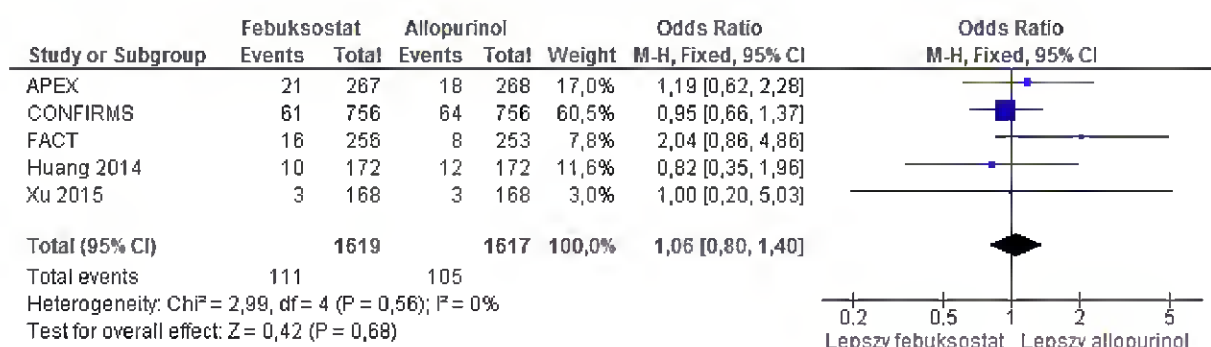
Tabela 28. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 80 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		

APEX*	267	21 (7,9)	268	18 (6,7)	1,19 (0,62; 2,28)	0,6097
CONFIRMS	756	61 (8,1)	756	64 (8,5)	0,95 (0,66; 1,37)	0,7794
FACT	256	16 (6,3)	253	8 (3,2)	2,04 (0,86; 4,86)	0,1067
Huang 2014	172	10 (5,8)	172	12 (7,0)	0,82 (0,35; 1,96)	0,6598
Xu 2015	168	3 (1,8)	168	3 (1,8)	1,00 (0,20; 5,03)	1,0000
Metaanaliza (fixed effect)					1,06 (0,80; 1,40)	0,68

*Zdarzenia niepożądane będące pierwszorzędną lub drugorzędą przyczyną przerwania leczenia.

Rysunek 17. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.2 Febuksostat w dawce 120 mg/dobę

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie febeksostatu w dawce 120 mg na dobę i allopurinolu. Leki porównywano pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Porównanie objęło 2 włączone do analizy badania:

- APEX;
- FACT.

Zgodnie z zapisami ChPL dawka febeksostatu 120 mg/dobę jest wskazana dopiero po nieskuteczności dawki 80 mg/dobę, co oznacza, że wnioskowanie na podstawie danych prezentowanych w tym rozdziale jest ograniczone, gdyż nie zidentyfikowano populacji pacjentów, u których leczenie dawką 80 mg/dobę jest nieskuteczne.

5.1.2.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności febeksostatu w dawce 120 mg na dobę w odniesieniu do allopurinolu pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w czterech punktach czasowych:

- w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- w 28. tygodniu;
- w 52. tygodniu;
- podczas ostatniej wizyty*;
- zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową (baseline) a wartością uzyskaną w dwóch punktach czasowych:
 - w 28. tygodniu;
 - podczas ostatniej wizyty*;
- zmiana liczby guzków dnawych;
- zmiana wielkości guzków dnawych;
- częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w analizowanym okresie obserwacji:
 - 1-8 tydzień;
 - 9 tydzień – koniec terapii.

5.1.2.1.1 Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy

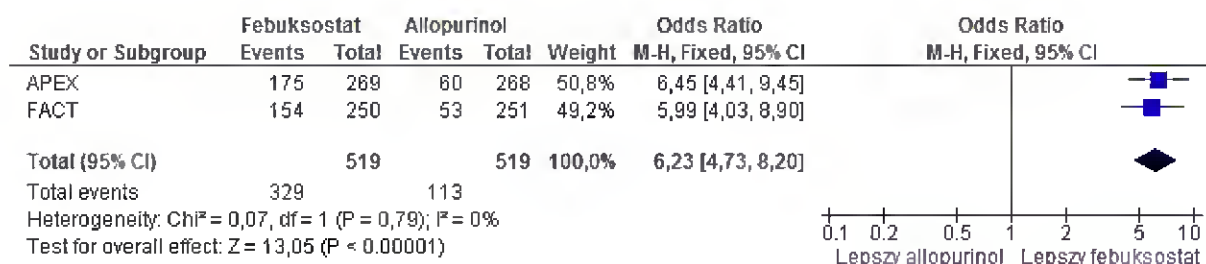
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy oceniano w dwóch badaniach dotyczących febuksostatu w dawce 120 mg na dobę – APEX i FACT. W każdym z badań różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść febuksostatu w dawce 120 mg na dobę. Metaanaliza obu badań dała wynik istotny statystycznie na korzyść grupy febuksostatu w dawce 120 mg na dobę – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 29. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febuksostat 120 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
APEX	269	175 (65,1)	268	60 (22,4)	6,45 (4,41; 9,45)	<0,0001	2,34 (2,0; 2,8)
FACT	250	154 (61,6)	251	53 (21,1)	5,99 (4,03; 8,90)	<0,0001	2,47 (2,1; 3,1)
Metaanaliza (fixed effect)					6,23 (4,73; 8,20)	<0,0001	2,40 (2,1; 2,8)

* Ostatnia wizyta w publikacji do badania FACT rozumiana jest jako ostatnia wizyta, podczas której zbierano dane dla poziomu kwasu moczowego w surowicy. Czas ostatniej wizyty mógł się różnić dla poszczególnych pacjentów.

Rysunek 18. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.2.1.2 Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu

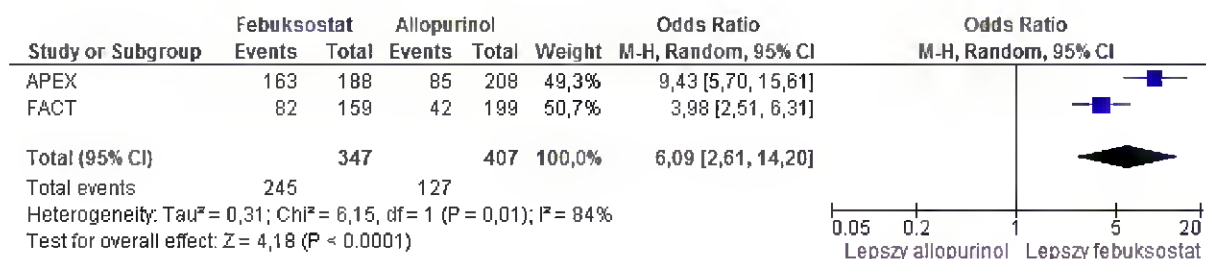
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu oceniano w obu włączonych do analizy badaniach, w których analizowano dawkę 120 mg na dobę. W każdym z badań uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść febeksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu w grupie febeksostatu w dawce 120 mg na dobę w porównaniu do grupy allopurinolu – patrz poniższe tabela i rysunek.

Tabela 30. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
APEX	188	163 (86,7)	208	85 (40,9)	9,43 (5,70; 15,61)	<0,0001	2,18 (1,8; 2,7)
FACT	159	82 (51,6)	199	42 (21,1)	3,98 (2,51; 6,31)	<0,0001	3,28 (2,5; 4,8)
Metaanaliza (random effect)					6,09 (2,61; 14,20)	<0,0001	2,61 (1,9; 4,3)

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

Rysunek 19. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.2.1.3 Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu oceniano w badaniu FACT. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść febuksostatu – patrz tabela poniżej.

Tabela 31. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febuksostat 80 mg/d		Allopurinol 300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
FACT	145	119 (82,1)	178	70 (39,3)	7,06 (4,20; 11,88)	<0,0001	2,34 (1,9; 3,0)

5.1.2.1.4 Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty

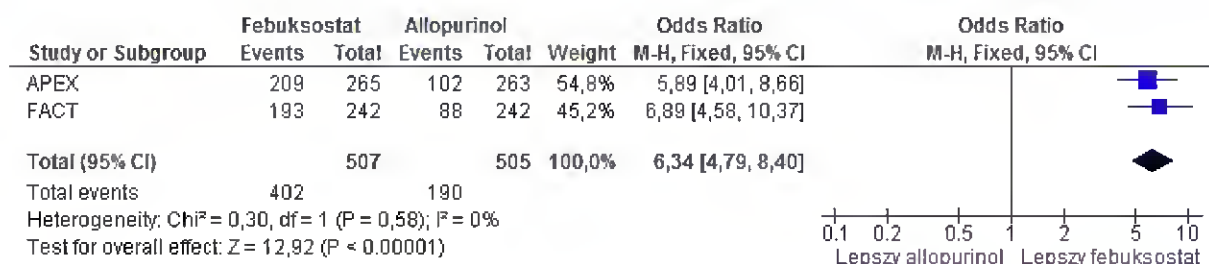
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty oceniano w badaniu APEX i FACT. W każdym z tych badań uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść febuksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty w grupie febuksostatu w dawce 120 mg na dobę niż w grupie allopurinolu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 32. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febuksostat 120 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			

APEX	265	209 (78,9)	263	102 (38,8)	5,89 (4,01; 8,66)	<0,0001	2,49 (2,1; 3,1)
FACT	242	193 (79,8)	242	88 (36,4)	6,89 (4,58; 10,37)	<0,0001	2,30 (1,9; 2,8)
Metaanaliza (fixed effect)					6,34 (4,79; 8,40)	<0,0001	2,40 (2,1; 2,8)

Rysunek 20. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.2.1.5 Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu

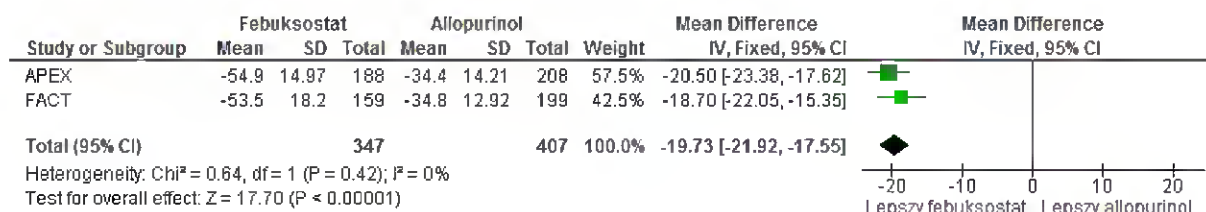
Zmianę poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu oceniano w badaniach APEX i FACT (dane z badań pochodzą ze strony clinicaltrials.gov ze względu na brak wartości w publikacji). W obu badaniach uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść febeksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febeksostatu w dawce 120 mg w porównaniu do grupy allopurinolu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 33. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg			Allopurinol 100-300 mg/d			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
APEX*	188	-54,9	14,97	208	-34,4	14,21	-20,50 (-23,38; -17,62)	<0,0001
FACT*	159	-53,5	18,2	199	-34,8	12,92	-18,70 (-22,05; -15,35)	<0,0001
Metaanaliza (fixed effect)							-19,73 (-21,92; -17,55)	<0,0001

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak dokładnych danych dla tego punktu końcowego w publikacji APEX, całkowity brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji FACT.

Rysunek 21. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.2.1.6 Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty

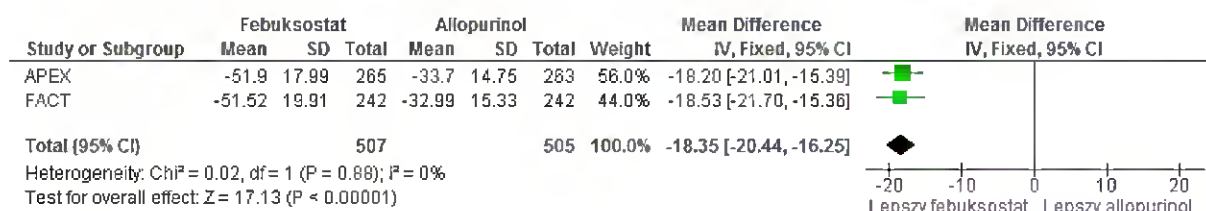
Zmianę poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty oceniano w badaniach APEX i FACT (dane z badania APEX pochodzą ze strony clinicaltrials.gov ze względu na brak wartości parametrów zmienności w publikacji). W obu badaniach uzyskano istotnie statystycznie wyniki na korzyść febeksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febeksostatu w dawce 120 mg w porównaniu do grupy allopurinolu – porównaj tabela i rysunek poniżej.

Tabela 34. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg			Allopurinol 100-300 mg/d			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
APEX*	265	-51,9	17,99	263	-33,7	14,75	-18,20 (-21,01; -15,39)	<0,0001
FACT	242	-51,52	19,91	242	-32,99	15,33	-18,53 (-21,70; -15,36)	<0,0001
Metaanaliza (fixed effect)							-18,35 (-20,44; -16,25)	<0,0001

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak dokładnych danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

Rysunek 22. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.2.1.7 Zmiana liczby guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W opinii autorów obu badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febeksostatem 120 mg/dobę a allopurinolem.

Tabela 35. Zmiana liczby guzków dnawych – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Okres obserwacji	Febeksostat 80 mg		Allopurinol 100-300 mg/d	
		N	Mediana (liczba guzków)	N	Mediana (liczba guzków)
APEX	28. tydzień*	38	0	47	0
	ostatnia wizyta*	53	0	62	0
FACT	28. tydzień*	30	0	37	0
	52. tydzień	28	-1	35	0
	ostatnia wizyta*	53	0	47	0

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

5.1.2.1.8 Zmiana wielkości guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W opinii autorów obu badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febeksostatem 120 mg/dobę a allopurinolem.

Tabela 36. Zmiana wielkości guzków dnawych – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Okres obserwacji	Febeksostat 80 mg		Allopurinol 100-300 mg/d	
		N	Mediana (%)	N	Mediana (%)
APEX	28. tydzień*	35	-54,2	46	-31,5
	ostatnia wizyta*	50	-42,4	61	-22,6
FACT	28. tydzień*	36	-29,5	33	-28,6
	52. tydzień	26	-66	30	-50
	ostatnia wizyta*	51	-43,8	44	-39,6

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

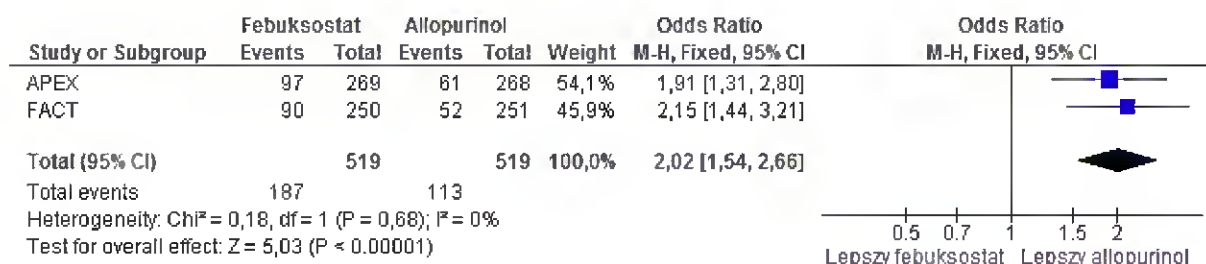
5.1.2.1.9 Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni oceniano w badaniach APEX i FACT. W obu badaniach zaobserwowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść febeksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni w grupie febeksostatu w dawce 120 mg na dobę w odniesieniu do grupy allopurinolu – patrz tabela i rysunek poniżej. Biorąc jednak pod uwagę, że jest to dawka niestosowana powszechnie w praktyce klinicznej, waga tego wyniku jest niska.

Tabela 37. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
APEX	269	97 (36,1)	268	61 (22,8)	1,91 (1,31; 2,80)	0,0008	7,52 (4,8; 17,6)
FACT	250	90 (36,0)	251	52 (20,7)	2,15 (1,44; 3,21)	0,0002	6,54 (4,3; 13,3)
Metaanaliza (fixed effect)					2,02 (1,54; 2,66)	<0,0001	7,01 (5,1; 11,4)

Rysunek 23. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.2.1.10 Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii

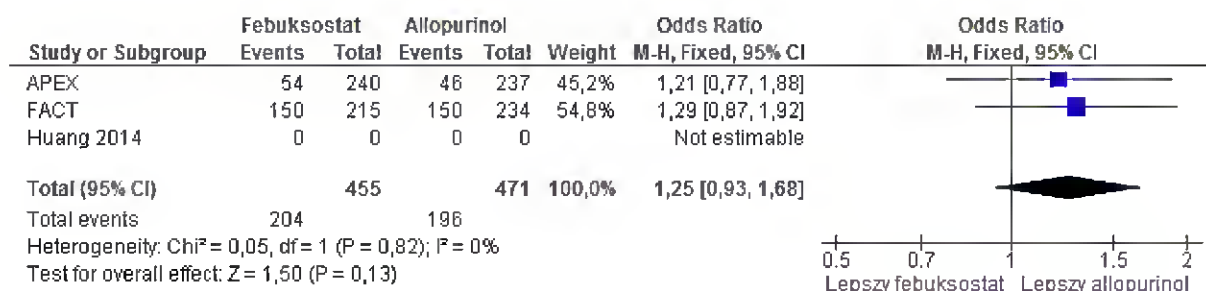
Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii oceniano w badaniach APEX i FACT, przy czym dane z badania APEX pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov, ze względu na brak danych dla tego punktu końcowego zawartych w publikacji. W żadnym z badań nie uzyskano poziomu istotności statystycznej. Metaanaliza obu badań również wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy febeksostatem w dawce 120 mg na dobę a allopurinolem pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 38. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
APEX*	240	54 (22,5)	237	46 (19,4)	1,21 (0,77; 1,88)	0,4074
FACT	215	150 (69,8)	234	150 (64,1)	1,29 (0,87; 1,92)	0,2033
Metaanaliza (random effect)					1,25 (0,93; 1,68)	0,13

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

Rysunek 24. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.2.2 Bezpieczeństwo

W niniejszym podrozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa febeksostatu w dawce 120 mg na dobę w porównaniu do allopurinolu pod względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (treatment-related adverse events);
- sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane;
- zgony;
- przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

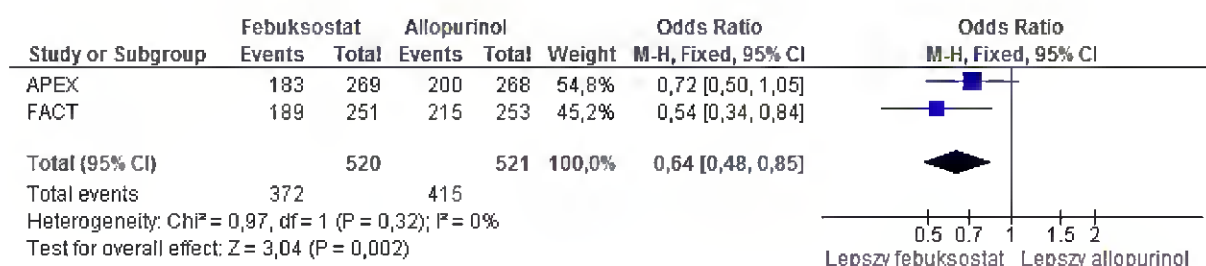
5.1.2.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza badań APEX i FACT pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie febeksostatu w dawce 120 mg na dobę w odniesieniu do grupy allopurinolu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane ogółem – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNT _H (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
APEX	269	183 (68,0)	268	200 (74,6)	0,72 (0,50; 1,05)	0,0915	-
FACT	251	189 (75,3)	253	215 (85,0)	0,54 (0,34; 0,84)	0,0069	10,33 (6,0; 36,2)
Metaanaliza (fixed effect)					0,64 (0,48; 0,85)	0,002	12,36 (7,5; 34,2)

Rysunek 25. Zdarzenia niepożądane ogółem – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.



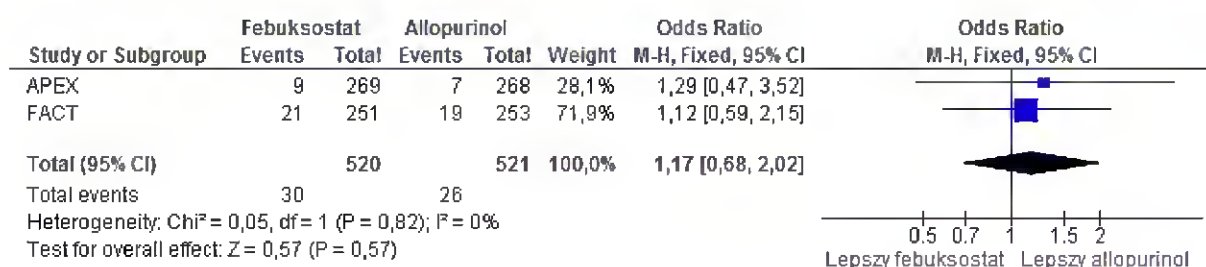
5.1.2.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie febeksostatu w dawce 120 mg na dobę i w grupie allopurinolu – różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie – patrz poniższa tabela i rysunek.

Tabela 40. Poważne zdarzenia niepożądane – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
APEX	269	9 (3,3)	268	7 (2,6)	1,29 (0,47; 3,52)	0,6179
FACT	251	21 (8,4)	253	19 (7,5)	1,12 (0,59; 2,15)	0,7222
Metaanaliza (fixed effect)					1,17 (0,68; 2,02)	0,82

Rysunek 26. Poważne zdarzenia niepożądane – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.2.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem oceniano wyłącznie w badaniu FACT. Różnica pomiędzy grupą febeksostatu w dawce 120 mg na dobę a grupą allopurinolu nie była istotna statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg/d		Allopurinol 300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
FACT	251	60 (23,9)	253	57 (22,5)	1,08 (0,71; 1,63)	0,7148

5.1.2.2.4 Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

Częstość występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oceniano wyłącznie w badaniu APEX. Różnica pomiędzy grupą przyjmujących febeksostat w dawce 120 mg na dobę a grupą otrzymujących allopurinol była nieistotna statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 42. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
APEX	269	5 (1,9)	268	1 (0,4)	5,06 (0,59; 43,58)	0,1402

5.1.2.2.5 Zgony

W badaniu APEX nie odnotowano żadnego zgonu zarówno w grupie febeksostatu w dawce 120 mg na dobę, jak i w grupie allopurinolu. W badaniu FACT różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie – patrz tabela poniżej.

W badaniu FACT stwierdzono, iż wystąpienie zgonów nie było związane ze stosowaną terapią lekową. Dwa zgony odnotowane w grupie febeksostatu 120 mg na dobę spowodowane były nowotworem jelita grubego oraz zatrzymaniem akcji serca.

Tabela 43. Zgony – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
APEX	269	0 (0,0)	268	0 (0,0)	-	-
FACT	250	2 (0,8)	253	0 (0,0)	5,10 (0,24; 106,78)	0,2937

5.1.2.2.6 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

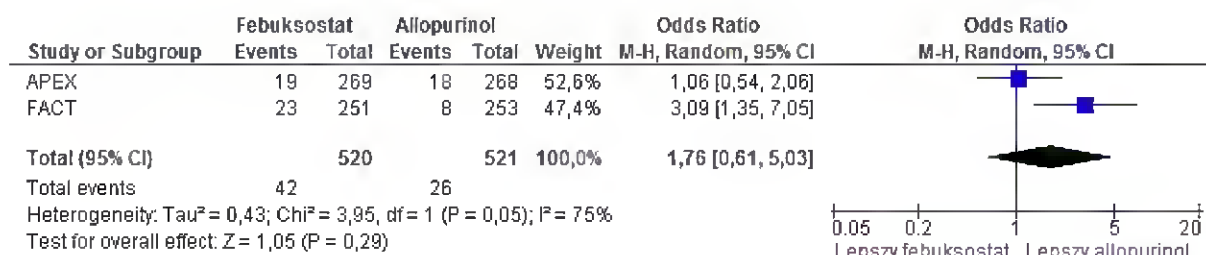
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych analizowano w obu badaniach włączonych do analizy. Metaanaliza obu badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 44. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.

Badanie	Febeksostat 120 mg/d		Allopurinol 100-300 mg/d		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
APEX*	269	19 (7,1)	268	18 (6,7)	1,06 (0,54; 2,06)	0,8740	-
FACT	251	23 (9,2)	253	8 (3,2)	3,09 (1,35; 7,05)	0,0073	16,66 (9,8; 54,6)
Metaanaliza (random effect)					1,76 (0,61; 5,03)	0,29	-

* Zdarzenia niepożądane będące pierwszorzędną lub drugorzędną przyczyną przerwania leczenia.

Rysunek 27. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.



5.1.3 Dodatkowe doniesienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa febeksostatu w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w dniu moczanowej

W niniejszym rozdziale zaprezentowano dodatkowe dane pochodzące z 2 wieloośrodkowych otwartych badań klinicznych (EXCEL Becker 2009 oraz FOCUS Schumacher 2009).

Badanie EXCEL przeprowadzono w 174 ośrodkach badawczych, gdzie podczas 160 tygodni ocenie poddawano punkty końcowe istotne w przypadku zachorowań na dnę moczanową. Do badania włączono 1086 pacjentów, którzy ukończyli badanie FACT albo badanie APEX (badania wykorzystane już w ramach niniejszej analizy do oszacowania efektywności klinicznej febeksostatu względem allopurinolu (rozdział 5.1, 5.2)). Początkowo pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej febeksostat (w dawce 80 lub 120 mg na dzień) lub allopurinol (w dawce 100 lub 300 mg na dzień;

dawka uzależniona od czynności nerek), ale protokół badania zezwalał im na zmianę leczenia (zarówno zmianę schematu dawkowania jak i terapii) w trakcie pierwszych 6 miesięcy. Zmiana leczenia w trakcie badania wynikała albo z braku osiągnięcia stężenia kwasu moczowego poniżej 6 mg/dl albo z wystąpienia działań niepożądanych albo z decyzji lekarza prowadzącego. Z końcem 6. miesiąca pacjenci musieli mieć ustalony schemat leczenia, który w dalszej części badania nie podlegał już zmianie. Pacjenci, u których stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło > 6,0 mg/dl podczas 3 kolejnych wizyt byli wyłączeni z badania.

Drugą próbę kliniczną – FOCUS przeprowadzono w 23 ośrodkach badawczych i trwała ona 260 tygodni. Do badania włączono 116 pacjentów, którzy ukończyli badanie Becker 2005*. Pacjenci w badaniu FOCUS otrzymywali przez pierwsze 4 tygodnie febuksostat w dawce 80 mg na dzień, po czym w okresie od 5. do 24. tygodnia dobierano im spośród 3 dozwolonych dawek febuksostatu (40 mg, 80 mg, 120 mg), dawkę odpowiednią dla nich.

5.1.3.1 Skuteczność

W niniejszym rozdziale zaprezentowano dane na temat skuteczności terapii febuksostatem.

EXCEL

Odsetek pacjentów osiagających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl

W grupie febuksostatu w trakcie 3-letniego okresu trwania badania odsetek pacjentów osiagających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl utrzymywał się stale powyżej 80%. W przypadku grupy otrzymującej allopurinol jedynie 46% pacjentów osiagnęło SUA < 6 mg/dl po 1. miesiącu leczenia, jednakże po tym jak ze względu na niesatysfakcjonującą skuteczność część pacjentów zrezygnowała z terapii allopurinolem na rzecz terapii febuksostatem, odsetek pacjentów osiagających SUA < 6 mg/dl w grupie allopurinolu wzrósł do 82% pod koniec pierwszego roku – patrz tabela poniżej.

Tabela 45. Odsetek pacjentów osiagających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w trakcie 3 lat trwania badania EXCEL.

interwencja	1. rok		2. rok		3. rok	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Febuksostat 80 mg	422	375 (88,9)	364	325 (89,3)	120	109 (90,8)
Febuksostat 120 mg	168	145 (86,3)	141	123 (87,2)	47	43 (91,5)
Allopurinol 300 mg	45	37 (82,2)	42	33 (78,6)	10	9 (90,0)

* badanie w którym przez okres 4 tygodni porównywano efekty leczenia febuksostatem w stosunku do terapii placebo

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej

Po 8 tygodniach leczenia zaobserwowano gwałtowny wzrost częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej (spowodowany przerwaniem leczenia profilaktycznego kolchicyną lub naproksenem wraz z końcem 8. tygodnia) we wszystkich analizowanych grupach terapeutycznych. Następnie częstość ta malała w czasie i podczas każdej wizyty kontrolnej od 16. miesiąca włącznie nie przekraczała 4% w populacji pacjentów leczonych febeksostatem w dawce 80 lub 120 mg na dzień – patrz tabela poniżej.

Tabela 46. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie 3 lat trwania badania EXCEL.

przedział czasowy badania (miesiące)	Febuksostat 80 mg		Febuksostat 80 mg		Allopurinol 300 mg	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
0-2	606	63 (10,4)	388	66 (17,0)	92	10 (10,9)
2-4*	579	82 (14,2)	367	90 (24,5)	81	12 (14,8)
4-6	566	58 (10,2)	347	59 (17,0)	73	7 (9,6)
6-8	552	49 (8,9)	332	39 (11,7)	70	7 (10,0)
8-10	540	32 (5,9)	316	25 (7,9)	62	7 (11,3)
10-12	527	26 (4,9)	302	19 (6,3)	58	5 (8,6)
12-14	516	30 (5,8)	293	24 (8,2)	56	2 (3,6)
14-16	507	17 (3,4)	282	16 (5,7)	54	8 (14,8)
16-18**	492	14 (2,8)	272	11 (4,0)	50	1 (2,0)
18-20	483	13 (2,7)	266	4 (1,5)	48	1 (2,1)
20-22	472	17 (3,6)	252	7 (2,8)	47	3 (6,4)
22-24	458	11 (2,4)	246	7 (2,8)	46	1 (2,2)
24-26	439	4 (0,9)	234	2 (0,9)	44	2 (4,5)
26-28	430	5 (1,2)	220	6 (2,7)	41	0 (0)
28-30	417	6 (1,4)	213	2 (0,9)	39	0 (0)
30-32	392	6 (1,5)	193	2 (1,0)	37	1 (2,7)
32-34	356	2 (0,6)	159	3 (1,9)	29	0 (0)
34-36	269	1 (0,4)	91	2 (2,2)	20	0 (0)
36-38	170	2 (1,2)	10	0 (0)	1	1 (100,0)

* gwałtowny wzrost spowodowany przerwaniem leczenia profilaktycznego kolchicyną lub naproksenem wraz z końcem 8. tygodnia; ** częstość zaostrzeń od 16. miesiąca włącznie nieprzekraczająca 4% w populacji pacjentów leczonych febuksostatem w dawce 80 lub 120 mg na dzień.

FOCUS

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl

Podczas ostatniej wizyty w trakcie badania odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl wynosił 82% i 81%, odpowiednio dla febuksostatu w dawce 80 i 120 mg na dzień. W grupie febuksostatu w dawce 80 mg na dzień (najliczniej reprezentowanej grupie w badaniu FOCUS) odsetek pacjentów osiągających SUA < 6 mg/dl utrzymywał się stale powyżej 75% - patrz tabela poniżej.

Tabela 47. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w trakcie 5 lat trwania badania FOCUS.

Wizyta	Febuksostat 80 mg		Febuksostat 120 mg	
	N	n (%)	N	n (%)
tydzień 28	58	54 (93)	17	11 (65)
tydzień 52	55	47 (85)	18	12 (67)
tydzień 80	50	41 (82)	14	8 (57)
tydzień 104	49	37 (76)	13	12 (92)
tydzień 156	45	38 (84)	13	12 (92)
tydzień 208	39	36 (92)	13	11 (85)
tydzień 260	41	38 (93)	11	10 (91)
ostatnia wizyta	79	65 (82)	27	22 (81)

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej

Po 5 latach leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego, liczba pacjentów, którzy doświadczyli zaostrzeń dny moczanowej spadła do 0. W publikacji nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego w podziale na schemat dawkowania.

5.1.3.2 Bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale zaprezentowano dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa terapii febuksostatem. Obie próby kliniczne (FOCUS i EXCEL) potwierdziły iż do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczyć należy infekcje górnych dróg

oddechowych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów oraz biegunki. Porównanie pomiędzy ocenianymi interwencjami w badaniu EXCEL nie wykazało istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa.

W przypadku poważnych działań niepożądanych do najczęściej występujących należały zaburzenia sercowo-naczyniowe. Z opisu przebiegu badania EXCEL wynika jednak, że u pacjentów, u których je stwierdzono, obserwowano już wcześniej podobne zaburzenia lub znajdowali się oni w grupie podwyższonego ryzyka. W żadnej z dwóch analizowanych prób klinicznych badacze nie stwierdzili, iż na wystąpienie poważnych działań niepożądanych wpływ miała stosowana terapia lekowa.

Tabela 48. Klasyfikacja działań niepożądanych po zastosowaniu febuksostatu zgodnie z systemem MedDRA.

Działanie niepożądane	EXCEL			FOCUS
	Febuksostat 80 mg N = 801 PY = 1480	Febuksostat 120 mg N=487 PY=803	Allopurinol 300 mg N=178 PY=173	Febuksostat N=116*
	liczba przypadków (pacjento-rok)	liczba przypadków (pacjento-rok)	liczba przypadków (pacjento-rok)	n (%)
Najczęstsze działania niepożądane^a				
• liczba zdarzeń niepożądanych ogółem	3362 (227)	1736 (216)	423 (245)	106 (91)
• infekcje górnych dróg oddechowych	375 (25)	181 (23)	38 (22)	61 (53)
• zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	197 (13)	116 (14)	31 (18)	42 (36)
• ból stawów	134 (9)	72 (9)	14 (8)	33 (28)
• biegunka	40 (3)	37 (5)	4 (2)	24 (21)
• stan zapalny skóry	31 (2)	11 (1)	9 (5)	13 (11)
• ból głowy	58 (4)	64 (8)	10 (6)	18 (16)
• infekcje dolnych dróg oddechowych (płuc)	81 (5)	31 (4)	7 (4)	15 (13)
• nadciśnienie tętnicze	81 (5)	31 (4)	7 (4)	15 (13)
• zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaburzenia zmniejszające motorykę układu żołądkowo-jelitowego, ból brzucha)	25 (2)	23 (2)	9 (5)	14 (12)
• grypa	b.d.	b.d.	b.d.	20 (17)
• urazy kończyn	b.d.	b.d.	b.d.	20 (17)
• parestezje i dyzestezje	b.d.	b.d.	b.d.	16 (14)
• zaburzenia czynności wątroby	b.d.	b.d.	b.d.	15 (13)
• wysypka	b.d.	b.d.	b.d.	14 (12)
• osteoartropatia	b.d.	b.d.	b.d.	13 (11)
• obrzęk	b.d.	b.d.	b.d.	12 (10)
• ból i dyskomfort	b.d.	b.d.	b.d.	12 (10)
• obrażenia ogólne	b.d.	b.d.	b.d.	12 (10)
• stan zapalny ścięgien	b.d.	b.d.	b.d.	12 (10)
Poważne działania niepożądane^b				

Działanie niepożądane	EXCEL			FOCUS
	Febuksostat 80 mg N = 801 PY = 1480	Febuksostat 120 mg N=487 PY=803	Allopurinol 300 mg N=178 PY=173	Febuksostat N=116*
	liczba przypadków (pacjento-rok)	liczba przypadków (pacjento-rok)	liczba przypadków (pacjento-rok)	n (%)
• liczba poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem	165 (11)	73 (9)	21 (12)	21 (18)
• zaburzenia sercowe (blok przedsionkowo-komorowy, migotanie przedsionków)	46 (3)	17 (2)	5 (3)	6 (5)
• zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (zwyrodnienie dysku międzykręgowego; zespół stożka rotatorów; ChZS; złamań osteoporotycznych; zwężenie kanału rdzenia kręgowego w odcinku lędźwiowym)	8 (<1)	11 (1)	2 (1)	5 (4)
• zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenia uchyłków jelita, zapalenie płuc, urosepsa)	28 (2)	7 (<1)	3 (2)	4 (3)
• zaburzenia układu nerwowego (choroba Alzheimera, udar mózgu)	12 (<1)	6 (<1)	2 (1)	2 (2)
• zaburzenia żołądkowo-jelitowe (niedrożność jelit, choroba uchyłkowa jelit, perforowane zapalenie wyrostka robaczkowego)	5 (<1)	8 (<1)	2 (1)	3 (3)
• zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zapalenie pęcherzyka żółciowego)	10 (<1)	1 (<1)	3 (2)	2 (2)
• zaburzenia naczyniowe	10 (<1)	4 (<1)	2 (1)	b.d.
• zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 (<1)	2 (<1)	0	b.d.
• zaburzenia nerek i dróg moczowych (wstrzymywanie moczu)	4 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)
• Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia)	10 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	b.d.
• urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (wstrząs mózgu, złamanie urazowe, otarcie naskórka, uszkodzenia, choroba popromienna)	13 (<1)	1 (<1)	0	3 (3)
• nowotwory łagodne, złośliwe i niesklasyfikowane (nowotwory złośliwe języka, rak prostaty, łagodny nowotwór płuc, rak podstawnokokomórkowy)	11 (<1)	5 (<1)	0	4 (3)
• Zaburzenia ucha i błędnika	0	4 (<1)	0	b.d.
• Zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego	2 (<1)	0	0	b.d.
• zaburzenia ogólne oraz skutki uboczne wynikające z podania leku (ból w klatce piersiowej)	2 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)
• zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 (<1)	0	1 (<1)	b.d.
• wady wrodzone, genetyczne	0	1 (<1)	0	b.d.
• nieprawidłowe wyniki badań	1 (<1)	0	0	b.d.

Działanie niepożądane	EXCEL			FOCUS
	Febuksostat 80 mg N = 801 PY = 1480	Febuksostat 120 mg N=487 PY=803	Allopurinol 300 mg N=178 PY=173	Febuksostat N=116*
	liczba przypadków (pacjento-rok)	liczba przypadków (pacjento-rok)	liczba przypadków (pacjento-rok)	n (%)
diagnostycznych				
• zgony	7 (<1)	3 (<1)	0	b.d.
• zaburzenia psychiczne (depresje)	b.d.	b.d.	b.d.	1 (<1)

^a najczęstsze działania niepożądane sklasyfikowane zgodnie z systemem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA); (w przypadku badania EXCEL warunek: ≥ 5 zdarzeń na 100 PY, w przypadku badania FOCUS: >10% pacjentów);

^b według podziału System Organ Class;

* Febuksostat 40 mg – 8 pacjentów, Febuksostat 80 mg – 79 pacjentów; Febuksostat 120 mg – 29 pacjentów;
PY – pacjento-lata.

W badaniach odnotowano także odsetek pacjentów rezygnujących z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Porównanie pomiędzy ocenianymi interwencjami w badaniu EXCEL wykazało wyższy odsetek rezygnacji w obu grupach febuksostatu. Na wynik ten nie miały znaczącego wpływu rezygnacje spowodowane zaostrzeniem dny moczanowej, ponieważ we wszystkich analizowanych schematach terapii lekowej odsetek rezygnacji wyniósł poniżej 1%.

Tabela 49. Odsetek pacjentów przerywających badanie z powodu działań niepożądanych.

	EXCEL			FOCUS
	Febuksostat 80 mg	Febuksostat 120 mg	Allopurinol 300 mg	Febuksostat*
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	606	388	92	116
Działania niepożądane	54 (8,9)	22 (5,7)	2 (2,2)	13 (11,2)
Zaostrzenie dny moczanowej	2 (0,3)	3 (0,8)	-	8 (6,9)

* Febuksostat 40 mg – 8 pacjentów, Febuksostat 80 mg – 79 pacjentów; Febuksostat 120 mg – 29 pacjentów.

5.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie febuksostatu i allopurinolu w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS). Zidentyfikowano jedno randomizowane

badanie kliniczne porównujące bezpośrednio febuksostat z allopurinolem, tj. FLORENCE. Leki porównywano pod względem punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Przedstawione poniżej dane dotyczą febuksostatu wyłącznie w dawce 120 mg na dobę (jest to jedyna dawka febuksostatu zarejestrowana w niniejszym wskazaniu) i allopurinolu w dawkach od 200 do 600 mg średnia dawka w badaniu to 349,7 mg).

Pacjenci rozpoczynali przyjmowanie leków obniżających stężenie kwasu moczowego 2 dni przed rozpoczęciem terapii lekami cytotoksycznymi i kontynuowali je przez 7 dni. W badaniu dopuszczano jednak możliwość przedłużenia leczenia do 9 dni, uzależniając tę decyzję od czasu trwania chemioterapii i oceny klinicznej.

5.2.1 Skuteczność

Skuteczność febuksostatu i allopurinolu porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- Zmiana stężenia kwasu moczowego;
- Zmiana poziomu kreatyniny;
- Częstość występowania utajonego (laboratoryjnego) TLS;
- Częstość występowania jawnego klinicznie TLS;
- Odpowiedź kliniczna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1.1 Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy

Zmianę poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu raportowano w badaniu FLORENCE w postaci średniej wartości pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA₁₋₈). W badaniu uzyskano istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febuksostatu w dawce 120 mg w porównaniu do grupy allopurinolu – patrz tabela poniżej.

Tabela 50. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu wyrażona jako średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA₁₋₈).

Badanie	Febuksostat 120 mg			Allopurinol 200-600 mg			Różnica (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (mg*h/dl)	SD	N	Średnia (mg*h/dl)	SD		
FLORENCE	172*	514	225,71	172*	708	234,42	-194	<0,0001

(-242,63; -145,37)

* Ze względu na brak wartości początkowej z analizy wykluczono po jednym pacjencie z każdego ramienia.

5.2.1.2 Zmiana poziomu kreatyniny w osoczu

Grupy febeksostatu i allopurinolu były porównywalne pod względem średniego obniżenia poziomu kreatyniny w osoczu w 8. dniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 51. Względna (procentowa) zmiana poziomu kreatyniny w osoczu pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu.

Badanie	Febuksostat 120 mg			Allopurinol 200-600 mg			Różnica (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
FLORENCE	173	-0,83	26,98	171*	-4,92	16,70	4,09 (-0,65; 8,83)	0,0914

* Ze względu na brak wartości początkowej z analizy wykluczono 2 pacjentów z ramienia allopurinolu.

5.2.1.3 Utajony (laboratoryjny) TLS

Utajona (laboratoryjna) postać TLS występowała z porównywalną częstością zarówno w grupie febeksostatu, jak i w grupie allopurinolu stosowanych w ramach profilaktyki TLS – patrz tabela poniżej.

Tabela 52. Odsetek pacjentów z utajonym (laboratoryjnym) TLS.

Badanie	Febuksostat 120 mg			Allopurinol 200-600 mg			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
FLORENCE	14*	173	8,1	16*	173	9,2	0,86 (0,41; 1,83)	0,7026

* Wartość obliczona na podstawie dostępnych danych procentowych.

5.2.1.4 Jawny klinicznie TLS

Jawna klinicznie postać TLS występowała z porównywalną częstością zarówno w grupie febeksostatu, jak i w grupie allopurinolu stosowanych w ramach profilaktyki TLS – patrz tabela poniżej.

Tabela 53. Odsetek pacjentów z jawnym klinicznie TLS.

Badanie	Febuksostat 120 mg			Allopurinol 200-600 mg			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
FLORENCE	3*	173	1,7	2*	173	1,2	1,51 (0,25; 9,14)	0,6545

* Wartość obliczona na podstawie dostępnych danych procentowych.

5.2.1.5 Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako utrzymywanie stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 7,5 mg/dl pomiędzy 3. a 8. dniem leczenia. W badaniu FLORENCE nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy febuksostatem i allopurinolem w zakresie analizowanego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną.

Badanie	Febuksostat 120 mg			Allopurinol 200-600 mg			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
FLORENCE	170*	173	98,3	166*	173	96,0	2,39 (0,61; 9,40)	0,2124

* Wartość obliczona na podstawie dostępnych danych procentowych.

5.2.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo febuksostatu i allopurinolu porównywano pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

5.2.2.1 Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymującą febuksostat a grupą otrzymującą allopurinol w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Większość z tych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie wymagała przerwania leczenia w trakcie badania klinicznego – patrz tabela poniżej.

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Parametr	Febuksostat 120 mg		Allopurinol 200-600 mg		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n* (%)	N	n* (%)		
pacjenci, u których wystąpiło AE związane z leczeniem	173	11 (6,4)	173	11 (6,4)	1,00 (0,42; 2,37)	1,0000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
ogółem	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
małopłytkowość	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
Zaburzenia serca						
ogółem	173	2 (1,2)	173	0 (0)	5,06 (0,24; 106,14)	0,2966
blok lewej odnogi pęczka Hisa	173	1 (0,6)	173	0 (0)	3,02 (0,12; 74,59)	0,4998
tachykardia zatokowa	173	1 (0,6)	173	0 (0)	3,02 (0,12; 74,59)	0,4998
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						
ogółem	173	3 (1,7)	173	3 (1,7)	1,00 (0,20; 5,02)	1,0000
ból w górnej części brzucha	173	1 (0,6)	173	1 (0,6)	1,00 (0,06; 16,12)	1,0000
biegunka	173	2 (1,2)	173	1 (0,6)	2,01 (0,18; 22,39)	0,5697
nudności	173	1 (0,6)	173	1† (0,6)	1,00 (0,06; 16,12)	1,0000
wymioty	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
ogółem	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
obrzęki obwodowe	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
ogółem	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
cholestaza	173	0 (0)	173	1† (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
hepatotoksyczność	173	0 (0)	173	1† (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
Na podstawie badań laboratoryjnych						
ogółem	173	3 (1,7)	173	5 (2,9)	0,59 (0,14; 2,52)	0,4790
wzrost ALT	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
wzrost AST	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
zwiększone stężenie mocznika we krwi	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
zwiększone stężenie kwasu moczniowego we krwi	173	3 (1,7)	173	0 (0)	7,12 (0,37; 138,95)	0,1952
zwiększona aktywność GGT	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
nieprawidłowy kąt osi QRS	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
zwiększenie pH moczu	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
ogółem	173	1 (0,6)	173	1 (0,6)	1,00 (0,06; 16,12)	1,0000
zmniejszony apetyt	173	1 (0,6)	173	0 (0)	3,02 (0,12; 74,59)	0,4998

Parametr	Febuksostat 120 mg		Allopurinol 200-600 mg		OR (95% CI)	Wartość p
cukrzyca	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
ogółem	173	1 (0,6)	173	0 (0)	3,02 (0,12; 74,59)	0,4998
osłabienie mięśni	173	1 (0,6)	173	0 (0)	3,02 (0,12; 74,59)	0,4998
Zaburzenia psychiczne						
ogółem	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
bezsenna	173	0 (0)	173	1 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)	0,4998
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
ogółem	173	1 (0,6)	173	2 (1,2)	0,50 (0,04; 5,53)	0,5697
nadmierne pocenie się	173	1 (0,6)	173	0 (0)	3,02 (0,12; 74,59)	0,4998
świąd	173	0 (0)	173	2 (1,2)	0,20 (0,01; 4,15)	0,2966
Zaburzenia naczyniowe						
ogółem	173	1 (0,6)	173	0 (0)	3,02 (0,12; 74,59)	0,4998
krwotok	173	1 (0,6)	173	0 (0)	3,02 (0,12; 74,59)	0,4998

* wartość obliczona na podstawie dostępnych danych procentowych; † ciężki przebieg; ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; GGT - poziom gamma-glutamylotransferazy.

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania febuksostatu (preparat Adenuric®) w:

- leczeniu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów w przebiegu dny moczanowej w porównaniu do terapii allopurinolem;
- w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Pubmed (Medline), Elsevier (jednoczesne przeszukiwanie baz Medline i EMBASE), The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.3.

Do dnia 06.08.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa febuksostatu 6 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 6 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa febuksostatu włączono:

- przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej:
 - 5 publikacji opisujących 5 randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących febuksostat z allopurinolem;
 - 3 publikacje opisujące 2 badania stanowiące otwarte fazy przedłużone, uwzględnione w oddzielnej analizie;
- przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza:
 - 1 publikację opisującą 1 randomizowane, kontrolowane badanie porównujące febuksostat z allopurinolem.

Jakość większości badań włączonych do analizy można określić jako wysoką (cztery badania uzyskały 4 punkty w pięciostopniowej skali Jadad), choć żadne z badań nie uzyskało maksymalnej oceny, co wynika z braku szczegółowego opisu metody zaślepienia. Dwa włączone badania (APEX i FLORENCE) oceniono na 3 punkty w skali Jadad, co oznacza umiarkowaną jakość dowodów. Obniżenie oceny w tych badaniach wynikało z braku szczegółowego opisu metody zaślepienia oraz metody randomizacji, mimo iż badania opisano jako randomizowane i podwójnie zaślepienie.

Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w analizie.

Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej

Febuksostat 80 mg na dobę

Skuteczność

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy oceniano w czterech badaniach porównujących febuksostat w dawce 80 mg na dobę z allopurinolem: APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015. We wszystkich badaniach otrzymano istotny statystycznie wynik na korzyść febuksostatu. Metaanaliza wyników tych czterech badań wykazała istotnie statystycznie częstsze osiągnięcie poziomu kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich trzech miesięcy w grupie febuksostatu, OR=3,20 (95% CI: 2,59; 3,96); p<0,0001; NNTB=4,12 (95% CI: 3,2; 5,7).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu oceniano w dwóch badaniach – APEX i FACT, przy czym dane z badania FACT zaczerpnięto ze strony internetowej clinicaltrials.gov, ponieważ nie były dostępne w publikacji. W obu badaniach uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść febuksostatu. Metaanaliza obu badań również wykazała większy odsetek osób osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu w grupie febuksostatu w dawce 80 mg/dobę niż w odniesieniu do grupy allopurinolu, OR=3,27 (95% CI: 1,73; 6,18); p=0,0003; NNTB=3,82 (95% CI: 2,3; 10,8).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu oceniano w badaniu FACT. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść febuksostatu, OR=6,63 (95% CI: 4,03; 10,92); p<0,0001; NNTB=2,39 (95% CI: 2,0; 3,1).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty oceniano w badaniach APEX, CONFIRMS, FACT i Xu 2015. W każdym z badań wynik był istotny statystycznie na korzyść grupy febuksostatu w dawce 80 mg na dobę. Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty w grupie febuksostatu dawkowanego 80 mg raz na dobę

niż w grupie allopurinolu, OR=3,51 (95% CI: 2,60; 4,73); $p < 0,0001$; NNTB=3,32 (95% CI: 2,7; 4,3).

- Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu

Zmianę poziomu kwasu moczowego w surowicy w 28. tygodniu pomiędzy febuksostatem w dawce 80 mg a allopurinolem oceniano w badaniach APEX i FACT (dane ze strony internetowej clinicaltrials.gov). W obu badaniach uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy febuksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febuksostatu w dawce 80 mg na dobę w porównaniu do allopurinolu; WMD=-12,29 (95% CI: -14,41; -10,17); $p < 0,0001$.

- Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty

Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty oceniana była w badaniach APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015, przy czym dane z badania APEX pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov ze względu na brak dokładnych wartości w publikacji. W badaniach APEX i FACT raportowano zmianę względną (procentową), natomiast w badaniach Huang 2014 i Xu 2015 zmianę bezwzględną. W związku z niejednorodnym raportowaniem jednostek miar przeprowadzono dwie metaanalizy. W przypadku obu metaanaliz odnotowano istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febuksostatu w dawce 80 mg w porównaniu z grupą allopurinolu, odpowiednio WMD=-11,61 (95% CI: -13,70; -9,52); $p < 0,0001$ i WMD=-0,85 (-1,18; -0,53); $p < 0,0001$.

- Zmiana liczby guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W opinii autorów obu badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febuksostatem w dawce 80 mg na dobę a allopurinolem.

W badaniu Huang 2014 punkt końcowy oceniany był w całej populacji badanej. W tym przypadku również nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy rozpatrywanymi terapiami.

- Zmiana wielkości guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W opinii autorów obu badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febuksostatem 80 mg/dobę a allopurinolem.

- Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej (*gout flares*) w czasie pierwszych 8 tygodni oceniano w badaniach APEX i FACT. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza obu badań również wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą febuksostatu w dawce 80 mg na dobę a grupą allopurinolu, co pozwala wnioskować, że obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego, OR=1,19 (95% CI: 0,89; 1,58); p=0,25.

- Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii oceniano w badaniach APEX, FACT i Huang 2014, przy czym dane z badania APEX pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov ze względu na brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą febuksostatu w dawce 80 mg na dobę a grupą allopurinolu, zarówno przy uwzględnieniu badania Huang 2014, jak i nie uwzględniając tego badania; odpowiednio OR=0,96 (95% CI: 0,58; 1,57); p=0,86 i OR=1,15 (95% CI: 0,86; 1,53); p=0,34.

Przeprowadzenie metaanalizy dla dwóch przypadków wynika z faktu, iż dla badania Huang 2014 zaobserwowano odmienny trend obliczanego ilorazu szans w porównaniu do pozostałych badań. Mając na uwadze, że badanie to dotyczy populacji chińskiej, u której stwierdzono inny metabolizm analizowanych leków niż u populacji kaukaskiej²⁶ i że wpływ tego faktu na bezpośredniość pozostaje niejasny, postanowiono w celu dokonania wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej rozważyć dwa warianty.

Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oceniano we wszystkich włączonych do analizy badaniach. W żadnych z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Metaanaliza wszystkich pięciu badań dała wynik istotny statystycznie na korzyść grupy febuksostatu 80 mg/dobę, w której wystąpiło mniej zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie allopurinolu, OR=0,84 (0,73; 0,98); p=0,02; NNTH=26,63 (95% CI: 14,3; 193,3).

- Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie febuksostatu w dawce 80 mg na dobę niż w grupie allopurinolu; OR=0,88 (95% CI: 0,60; 1,28); p=0,49.

- Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów przyjmujących febuksostat w dawce 80 mg na dobę, jak i w grupie pacjentów otrzymujących allopurinol, OR=1,00 (95% CI: 0,78; 1,29); p=0,98.

- Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

Częstość występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniach APEX i CONFIRMS. W żadnym z badań z osobna, jak i w metaanalizie obu badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie, w związku z czym można uznać, że obie grupy są porównywalne pod względem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, OR=2,01 (95% CI: 0,60; 6,69); p=0,25.

- Zgony

Częstość występowania zgonów oceniano we wszystkich włączonych do analizy badaniach. W trzech badaniach (APEX, Huang 2014 i Xu 2015) w czasie trwania badania nie nastąpił zgon żadnego pacjenta. Metaanaliza pozostałych dwóch badań dała wynik nieistotny statystycznie, który pozwala wnioskować, że obie grupy były porównywalne pod względem częstości występowania zgonów, OR=1,00 (95% CI: 0,23; 4,40); p=1,00.

W każdym z badań stwierdzono, iż wystąpienie zgonów nie było związane ze stosowaną terapią lekową. W badaniu Confirms odnotowano cztery zgony: jeden w grupie febuksostatu 80 mg na dobę (obrzęk mózgu/obturacyjna choroba płuc) i trzy w grupie allopurinolu (choroba nadciśnieniowa serca, martwicze zapalenie płuc/sepsa po operacji gruczolaka płuc, nagła śmierć). W badaniu FACT odnotowano dwa zgony w grupie febuksostatu 80 mg na dobę: jeden z nich spowodowany był zastoinową niewydolnością serca, natomiast drugi nastąpił w wyniku krwawień zaotrzewnowych.


- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oceniano we wszystkich 5 włączonych do analizy badaniach. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza badań wykazała wynik nieistotny statystycznie, który pozwala wnioskować, że częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupą febuksostatu w dawce 80 mg na dobę i grupą allopurinolu, OR=1,06 (95% CI: 0,80; 1,40); p=0,68.

Febuksostat w dawce 120 mg na dobę

Skuteczność

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy



Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy oceniano w dwóch badaniach dotyczących febuksostatu w dawce 120 mg na dobę – APEX i FACT. W każdym z badań różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść febuksostatu w dawce 120 mg na dobę. Metaanaliza obu badań dała wynik istotny statystycznie na korzyść grupy febuksostatu w dawce 120 mg na dobę, który był niemal trzykrotnie lepszy od allopurinolu, OR=6,23 (95% CI: 4,73; 8,20); $p < 0,0001$; NNTB=2,40 (95% CI: 2,1; 2,8).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu oceniano w obu włączonych do analizy badaniach, w których analizowano dawkę 120 mg na dobę. W każdym z badań uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść febuksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu w grupie febuksostatu w dawce 120 mg na dobę w porównaniu do grupy allopurinolu, OR=6,09 (95% CI: 2,61; 14,20); $p < 0,0001$; NNTB=2,61 (95% CI: 1,9; 4,3).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu oceniano w badaniu FACT. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść febuksostatu, OR=7,06 (95% CI: 4,20; 11,80); $p < 0,0001$; NNTB=2,34 (95% CI: 1,9; 3,0).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty oceniano w badaniu APEX i FACT. W każdym z tych badań uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść febuksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty w grupie febuksostatu w dawce 120 mg na dobę niż w grupie allopurinolu, OR=6,34 (95% CI: 4,79; 8,40); $p < 0,0001$; NNTB=2,40 (95% CI: 2,1; 2,8).

- Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu

Zmianę poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu oceniano w badaniach APEX i FACT (dane z badań pochodzą ze strony clinicaltrials.gov ze względu na brak wartości w publikacji). W obu badaniach uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść febuksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego

w surowicy w grupie febeksostatu w dawce 120 mg w porównaniu do grupy allopurinolu, WMD=-19,73 (95% CI: -21,92; -17,55); $p<0,0001$.

- Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty

Zmianę poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty oceniano w badaniach APEX i FACT (dane z badania APEX pochodzą ze strony clinicaltrials.gov ze względu na brak wartości parametrów zmienności w publikacji). W obu badaniach uzyskano istotnie statystycznie wyniki na korzyść febeksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febeksostatu w dawce 120 mg w porównaniu do grupy allopurinolu, WMD=-18,35 (95% CI: -20,44; -16,25); $p<0,0001$.

- Zmiana liczby guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W obu badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febeksostatem 120 mg/dobę a allopurinolem.

- Zmiana wielkości guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W obu badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febeksostatem 120 mg/dobę a allopurinolem.

- Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni oceniano w badaniach APEX i FACT. W obu badaniach zaobserwowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść febeksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni w grupie febeksostatu w dawce 120 mg na dobę w odniesieniu do grupy allopurinolu, OR=2,02 (95% CI: 1,54; 2,66); $p<0,0001$; NNTH=7,01 (95% CI: 5,1; 11,4). Biorąc jednak pod uwagę, że jest to dawka niestosowana powszechnie w praktyce klinicznej, waga tego wyniku jest niska.

- Częstość występowania dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii oceniano w badaniach APEX i FACT, przy czym dane z badania APEX pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov, ze względu na brak danych dla tego punktu

końcowego zawartych w publikacji. W żadnym z badań nie uzyskano poziomu istotności statystycznej. Metaanaliza obu badań również wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy febuksostatem w dawce 120 mg na dobę a allopurinolem pod względem tego punktu końcowego, OR=1,25 (95% CI: 0,93; 1,68); p=0,13.

Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza badań APEX i FACT pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie febuksostatu w dawce 120 mg na dobę w odniesieniu do grupy allopurinolu, OR=0,64 (95% CI: 0,48; 0,85); p=0,002; NNTH=12,36 (95% CI: 7,5; 34,2).

- Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie febuksostatu w dawce 120 mg na dobę i w grupie allopurinolu – różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, OR=1,17 (95% CI: 0,68; 2,02); p=0,82.

- Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem oceniano wyłącznie w badaniu FACT. Różnica pomiędzy grupą febuksostatu w dawce 120 mg na dobę a grupą allopurinolu nie była istotna statystycznie, OR=1,08 (95% CI: 0,71; 1,63); p=0,7148.

- Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

Częstość występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oceniano wyłącznie w badaniu APEX. Różnica pomiędzy grupą przyjmujących febuksostat w dawce 120 mg na dobę a grupą otrzymujących allopurinol była nieistotna statystycznie, OR=5,06 (95% CI: 0,59; 43,58); p=0,1402.

- Zgony

W badaniu APEX nie odnotowano żadnego zgonu zarówno w grupie febuksostatu w dawce 120 mg na dobę, jak i w grupie allopurinolu. W badaniu FACT różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie, OR=5,10 (95% CI: 0,24; 106,78); p=0,2937.

W badaniu FACT stwierdzono, iż wystąpienie zgonów nie było związane ze stosowaną terapią lekową. Dwa zgony odnotowane w grupie febuksostatu 120 mg na dobę spowodowane były nowotworem jelita grubego oraz zatrzymaniem akcji serca.

- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych analizowano w obu badaniach włączonych do analizy. Metaanaliza obu badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, OR=1,76 (95% CI: 0,61; 5,03); p=0,29.

Zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS)

Febuksostat 120 mg na dobę

Skuteczność

- Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy

Zmianę poziomu kwasu moczowego pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu raportowano w badaniu FLORENCE w postaci średniej wartości pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA₁₋₈). W badaniu uzyskano istotne statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febeksostatu w dawce 120 mg w porównaniu do grupy allopurinu; WMD=-194 (95% CI: -242,63; -145,37); p<0,0001.

- Zmiana poziomu kreatyniny w osoczu

Grupy febeksostatu i allopurinu były porównywalne pod względem średniego obniżenia poziomu kreatyniny w osoczu w 8. Dniu; WMD=4,09 (95% CI: -0,65; 8,83); p=0,0914.

- Utajony (laboratoryjny) TLS

Utajona (laboratoryjna) postać TLS występowała z porównywalną częstością zarówno w grupie febeksostatu, jak i w grupie allopurinu stosowanych w ramach profilaktyki TLS; OR=0,86 (95% CI: 0,41; 1,83); p=0,7020.


- Jawny klinicznie TLS

Jawna klinicznie postać TLS występowała z porównywalną częstością zarówno w grupie febeksostatu, jak i w grupie allopurinu stosowanych w ramach profilaktyki TLS; OR=1,51 (95% CI: 0,25; 9,14); p=0,6545.

- Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako utrzymywanie stężenia kwasu moczowego poniżej 7,5 mg/dl pomiędzy 3. a 8. dniem leczenia. W badaniu FLORENCE nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy febeksostatem a allopurinem w zakresie analizowanego punktu końcowego; OR=2,39 (95% CI: 0,61; 9,40); p=0,2124.

Bezpieczeństwo



Bezpieczeństwo febuksostatu i allopurinolu porównywano jedynie pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymującą febuksostat a grupą otrzymującą allopurinol w zakresie tego punktu końcowego. Większość ze zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie wymagała przerwania leczenia w trakcie badania klinicznego.

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić: przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

- Brak badań porównujących febuksostat z allopurinolem stosowanego w dawkach wyższych niż standardowe.
- Brak badań w populacji po nieskutecznym leczeniu allopurinolem lub z przeciwwskazaniami do leczenia allopurinolem.
- Brak badań, w których dawka febuksostatu 120 mg/dobę stosowana była zgodnie z charakterystyka produktu tj. w populacji nieskutecznie leczonej dawką 80 mg/dobę.
- Badania Huang 2014 i Xu 2015 obejmowały populację chińską, która ma inny metabolizm analizowanych leków niż populacja pacjentów rasy kaukaskiej.²⁵ Wpływać to może na wiarygodność uzyskanych wyników i ich przekładalność na populację chorych w Polsce.
- Niedokładny opis lub brak opisu ukrycia kodu randomizacji w przypadku wielu badań. W większości badań brak opisu sposobu przeprowadzenia zaślepienia.
- Niejednorodne raportowanie jednostek miar w poszczególnych badaniach dla zmiany poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – w połowie badań (APEX i FACT) raportowano zmianę względną (procentową), a w drugiej połowie badań (Huang 2014 i Xu 2015) wyrażono ją jako miarę bezwzględną (mg/dl). Ze względu na niewystarczającą liczbę danych niemożliwe było przeliczenie zmiany w mg/dl na zmianę procentową i konieczne było przeprowadzenie 2 metaanaliz.
- Heterogeniczność badanej populacji objawiająca się poprzez znacznie wyższy odsetek pacjentów z niewydolnością nerek w badaniu CONFIRMS w stosunku do pozostałych badań.
- Niejednorodny sposób dawkowania allopurinolu w poszczególnych badaniach – w części z nich (APEX i CONFIRMS) wielkość dawki była modyfikowana w

zależności od występowania niewydolności nerek, a w pozostałych (FACT, Huang 2014 i Xu 2015) była ona stała i wynosiła 300 mg.


- Niejednorodny okres obserwacji analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach uniemożliwiający włączenie części raportowanych wyników do metaanalizy.
- Analiza zgodna z protokołem (PP) punktów końcowych wyznaczanych w dwóch punktach czasowych (28. i 52. tydzień), w której rozpatrywana liczebność populacji poddawanej interwencji zmniejsza się bez podania przyczyny wyłączenia z analizy.
- Niejednorodne przytaczanie parametrów zmienności w poszczególnych badaniach – w części z nich przytaczano 95% przedział ufności, a w części odchylenie standardowe (oraz błąd standardowy w pojedynczych przypadkach). Aby umożliwić przeprowadzenie metaanalizy wyników poszczególnych badań konieczne było przeliczenie 95% przedziałów ufności na wartości odchylenia standardowego za pomocą uprzednio skonstruowanego kalkulatora.
- Brak wystarczających danych w poszczególnych badaniach na temat zmiany wielkości i liczby guzków dnawych, uniemożliwiający w rezultacie przeprowadzenie metaanalizy dla obu punktów końcowych.

przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza

- Niewielka liczba badań włączonych do analizy skuteczności – zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące febeksostatu w analizowanym wskazaniu;
- Brak opracowań wtórnych dotyczących porównania febeksostatu z allopurinolem w niniejszym wskazaniu – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami.

6.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 5 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa dotyczących zastosowania febeksostatu w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej. Prezentowane w nich wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania. Z dostępnych badań wtórnych wynika, że febeksostat stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w grupie pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w przebiegu dny moczanowej oraz że skuteczność terapii febeksostatem jest wyższa w stosunku do allopurinolu stosowanego w standardowych dawkach, przy jednoczesnym porównywalnym profilu bezpieczeństwa.



Nie zidentyfikowano opracowań porównujących febeksostat z allopurinolem w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza.

6.4 Siła dowodów

Przewlekła hiperurykémia w przebiegu dny moczanowej

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii febeksostatem w leczeniu przewlekłej hiperurykémii w przebiegu dny moczanowej wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Prezentowane dane pochodzą z 5 randomizowanych badań klinicznych, w których łącznie uczestniczyło 3897 pacjentów leczonych febeksostatem (80 mg lub 120 mg) lub allopurinolem. Tak liczna grupa chorych poddanych analizie podnosi wiarygodność uzyskanych wyników.

Badania włączone do przeglądu charakteryzują się zróżnicowanym ogólnym ryzykiem błędu systematycznego. Cztery badania z pięciu uzyskały 4 punkty w pięciostopniowej skali Jadad, natomiast jedno oceniono na 3 punkty, co równoznaczne jest z umiarkowaną jakością dowodów. Szczegółowe podsumowanie metodyki poszczególnych badań (w tym liczba i lokalizacja ośrodków) znajduje się w aneksie 8. Szczegółowa ocena w skali Jadad znajduje się w rozdziale 4.3 niniejszej analizy.

Hiperurykémia w zespole rozpadu guza

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii febeksostatem wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów - prezentowane dane pochodzą z 1 randomizowanego badania klinicznego, w którym łącznie uczestniczyło 346 pacjentów, w tym 173 leczonych febeksostatem. Badanie włączone do przeglądu charakteryzuje się umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego. Obniżenie punktacji w skali Jadad spowodowane było brakiem szczegółowego opisu metody zaślepienia randomizacji oraz brakiem precyzyjnego opisu metody zaślepienia próby.

7 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania febuksostatu w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej o raz w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS) na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tych wskazaniach.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa febuksostatu 6 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 6 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa febuksostatu włączono:

- przewlekła hiperurykémia w przebiegu dny moczanowej:
 - 5 publikacji opisujących 5 randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących febuksostat z allopurinolem;
- hiperurykémia w zespole rozpadu guza:
 - 1 publikację opisującą 1 randomizowane, kontrolowane badanie porównujące febuksostat z allopurinolem.

Na podstawie analizy badań dotyczących **leczenia przewlekłej hiperurykémii w przebiegu dny moczanowej**, dla porównania bezpośredniego **febuksostatu w dawce 80 mg na dobę z allopurinolem** stwierdzono wyższą skuteczność febuksostatu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl (w ciągu ostatnich 3 miesięcy, w 28. i 52. tygodniu oraz podczas ostatniej wizyty);
- zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy (pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu oraz pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty).

Pod względem pozostałych (w zakresie skuteczności) punktów końcowych febuksostat w dawce 80 mg na dobę oraz allopurinol były porównywalne.

W przypadku oceny bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między febuksostatem w dawce 80 mg na dobę a allopurinolem. Wyjątek stanowią zdarzenia niepożądane ogółem, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie febuksostatu.

Dla porównania bezpośredniego **febuksostatu w dawce 120 mg na dobę i allopurinolu** wykazano, iż febuksostat był istotnie statystycznie lepszy od allopurinolu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl (w ciągu ostatnich 3 miesięcy, w 28. i 52. tygodniu oraz podczas ostatniej wizyty);
- zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy (pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu oraz pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty).

Febuksostat w dawce 120 mg na dobę uzyskał istotnie statystycznie mniej korzystny wynik pod względem częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni. Biorąc jednak pod uwagę, że zgodnie z zapisami ChPL dawka febuksostatu 120 mg na dobę jest wskazana dopiero po nieskuteczności dawki 80 mg na dobę, wnioskowanie na podstawie dostępnych danych jest ograniczone, ponieważ nie zidentyfikowano populacji pacjentów, u których leczenie dawką 80 mg/dobę jest nieskuteczne.

W przypadku oceny bezpieczeństwa terapii nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między febuksostatem w dawce 120 mg na dobę a allopurinolem. Wyjątek stanowią zdarzenia niepożądane ogółem, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie febuksostatu.

Na podstawie analizy badań dotyczących **zapobiegania i leczenia hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TLS**, dla porównania bezpośredniego febuksostatu w dawce 120 mg na dobę z allopurinolem stwierdzono wyższą skuteczność febuksostatu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy (pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu wyrażona w postaci średniej wartości pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA1-8)).

W przypadku pozostałych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa) nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między febuksostatem w dawce 120 mg na dobę a allopurinolem.

W kontekście powyższych wyników zastosowanie febuksostatu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną zarówno w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej, jak i w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii w nowotworach krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem TLS. W obu tych wskazaniach skuteczność terapii febuksostatem jest wyższa w stosunku do allopurinolu stosowanego w standardowych dawkach, przy jednoczesnym porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 56. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 06.08.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	febuxostat [Supplementary Concept]	214
#2	febuxostat [Text Word]	371
#3	TEI 6720 [Text Word]	13
#4	Uloric [Text Word]	4
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	372

Tabela 57. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 06.08.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	febuxostat	71
#2	TEI 6720	1
#3	Uloric	2
#4	#1 OR #2 OR #3	72

Tabela 58. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – data ostatniego przeszukiwania: 06.08.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'febuxostat'/syn	1034

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne włączone do analizy głównej

APEX

- Schumacher 2008

Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. 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.

CONFIRMS

- Becker 2010

Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher C. 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.

FACT

- Becker 2005

Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2450-61.

Huang 2014

- Huang 2014

Huang X, Du H, Gu J, Zhao D, Jiang L, Li X, Zuo X, Liu Y, Li Z, Li X, Zhu P, Li J, Zhang Z, Huang A, Zhang Y, Bao C. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jan 28.

Xu 2015

- Xu 2015

Xu S, Liu X, Ming J, Chen S, Wang Y, Liu X, Liu H, Peng Y, Wang J, Lin J, Ji H, Liu B, Lu Y, Liu P, Zhang Y, Ji Q. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *Int J Rheum Dis.* 2015 May 27. doi: 10.1111/1756-185X.12648. [Epub ahead of print]

Otwarte fazy przedłużone badań klinicznych uwzględnione w odrębnej analizie

EXCEL

- Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36(6):1273-82.
- Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med.* 2013 Jan;125(1):106-14. doi: 10.3810/pgm.2013.01.2626.

FOCUS

- 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: 188-94.

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne włączone do analizy głównej

FLORENCE

- Spina 2015

Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, Borsaru G, Pristupa AS, Bosi A, Grosicki S, Glushko NL, Ristic D, Jakucs J, Montesinos P, Mayer J, Rego EM, Baldini S, Scartoni S, Capriati A, Maggi CA, Simonelli C; FLORENCE Study Group. FLORENCE: A Randomized, Double Blind, Phase III Pivotal Study of Febuxostat versus Allopurinol for the Prevention of Tumor Lysis Syndrome (TLS) in Patients with Hematologic Malignancies at Intermediate to High TLS risk. *Ann Oncol.* 2015 Jul 27. [Epub ahead of print]

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Becker 2013	Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Jackson RL. Diabetes and gout: efficacy and safety of febuxostat and allopurinol. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Nov;15(11):1049-55.	Analiza post-hoc badania CONFIRMS dotycząca supopulacji pacjentów
Ernst 2009	Ernst ME, Fravel MA. Febuxostat: a selective xanthine-oxidase/xanthine-dehydrogenase inhibitor for the management of hyperuricemia in adults with gout. <i>Clin Ther.</i> 2009 Nov;31(11):2503-18.	Opracowanie wtórne nie spełniające predefiniowanych kryteriów przeglądu systematycznego
Frampton 2015	Frampton Je. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. <i>Drugs.</i> 2015 Mar;75(4):427-38.	Opracowanie wtórne nie spełniające predefiniowanych kryteriów przeglądu systematycznego
Fravel 2011	Fravel MA, Ernst ME. Management of gout in the older adult. <i>Am J Geriatr Pharmacother.</i> 2011 Oct;9(5):271-85.	Opracowanie wtórne dotyczące zbyt wąskiej subpopulacji osób starszych
Jackson 2012	Jackson RL, Hunt B, MacDonald PA. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age. <i>BMC Geriatr.</i> 2012 Mar 21;12:11.	Analiza post-hoc badania CONFIRMS dotycząca supopulacji pacjentów
Jennings 2014	Jennings CG, Mackenzie IS, Flynn R, Ford I, Nuki G, De Caterina R, Riches PL, Ralston SH, Macdonald TM; for the FAST study group. Up-titration of allopurinol in patients with gout. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2014 Jan 23. pii: S0049-0172(14)00005-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.01.004. [Epub ahead of print]	Dane przed randomizacją
MacDonald 2014	MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, Hallas J, Hawkey CJ, Ralston S, Walters M, Webster J, McMurray J, Perez Ruiz F, Jennings CG. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. <i>BMJ Open.</i> 2014 Jul 10;4(7):e005354.	Dane przed randomizacją (protokół 3-letniego badania)
Sezai 2013	Sezai A, Soma M, Nakata K, Hata M, Yoshitake I, Wakui S, Hata H, Shiono M. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH Trial). <i>Circ J.</i> 2013;77(8):2043-9.	Schemat dawkowania niezgodny z ChPL wnioskowanego preparatu
Sezai 2015	Sezai A, Soma M, Nakata KI, Osaka S, Ishii Y, Yaoita H, Hata H, Shiono M. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD). <i>J Cardiol.</i> 2015 Jan 30. pii: S0914-5087(15)00009-X. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.12.017. [Epub ahead of print]	Schemat dawkowania niezgodny z ChPL wnioskowanego preparatu
Singal 2011	Singal KK, Goyal S, Gupta P, Aggawal BK. Comparison between Allopurinol and Febuxostat in management of gout patients - a prospective study. <i>Bangladesh Journal of Medical Science.</i>	Badanie nierandomizowane

	2011, 10:4 (257-259).	
	Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, Pandey R. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2015 Jul 30. [Epub ahead of print]	Schemat dawkowania niezgodny z ChPL wnioskowanego preparatu
Tanaka 2015	Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y, Hayashi Y, Asahi K, Terawaki H, Watanabe T. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. <i>Clin Exp Nephrol.</i> 2015 Feb 13. [Epub ahead of print]	Schemat dawkowania niezgodny z ChPL wnioskowanego preparatu
Tausche 2014	Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, Richter U, Kopprasch S, Bielitz C, Aringer M, Wunderlich C. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. <i>Rheumatol Int.</i> 2014 Jan;34(1):101-9.	Badanie nierandomizowane
Wells 2012	Wells AF, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL. African American patients with gout: efficacy and safety of febuxostat vs allopurinol. <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2012 Feb 9;13:15.	Analiza post-hoc badania CONFIRMS dotycząca supopulacji pacjentów

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej		
APEX	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek pomiędzy 18 a 85 lat. • Dna moczanowa stwierdzona zgodnie z kryteriami ACR. • Hiperurykemia (poziom kwasu moczowego w surowicy $\geq 8,0$ mg/dl). • Normalna (poziom kreatyniny w osoczu $\leq 1,5$ mg/dl) lub upośledzona (poziom kreatyniny w osoczu $> 1,5$ i $\leq 2,0$ mg/dl) funkcja nerek w dniu 2. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nietolerancja allopurinolu, naproksenu lub kolchicyny. • Kamienie nerkowe w wywiadzie. • Spożycie alkoholu ≥ 14 drinków na tydzień. • Dysfunkcja wątroby z poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginowej $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy. • Jakiegokolwiek inne istotne stany medyczne.
FACT	<ul style="list-style-type: none"> • Spełnienie kryteriów ostrej dny moczanowej wg ACR. • Wyjściowy poziom kwasu moczowego w surowicy $\geq 8,0$ mg/dl. 	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom kreatyniny w surowicy powyżej $1,5$ mg/dl ($133 \mu\text{mol/l}$) lub szacowany klirens kreatyniny < 50 ml/min/$1,73$ m² powierzchni ciała (ze względu na uwzględnienie allopurinolu w badaniu). • Ciąża lub laktacja. • Stosowanie leków obniżających poziom kwasu moczowego, azatiopryny, 6-merkaptopuryny, tiazydowych diuretyków lub leków zawierających aspirynę (więcej niż 325 mg dziennie) lub inne salicyliany. • BMI większy niż 50. • Ksantynuria w wywiadzie. • Aktywna choroba lub dysfunkcja wątroby. • Zastosowanie prednizonu w dawce > 10 mg/dobę. • Zmiana hormonalnej terapii zastępczej lub doustnej terapii antykoncepcyjnej w ciągu ostatnich 3 miesięcy. • Nadużywanie alkoholu w wywiadzie lub spożycie alkoholu większe niż 14 drinków tygodniowo.
CONFIRMS	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek pomiędzy 18 a 85 lat. • Dna moczanowa stwierdzona zgodnie z kryteriami ACR. • Hiperurykemia (poziom kwasu moczowego w surowicy $\geq 8,0$ mg/dl). 	<ul style="list-style-type: none"> • Wtórna hiperurykemia (na przykład będąca skutkiem choroby mieloproliferacyjnej). • Ksantynuria. • Ciężkie upośledzenie nerek (eCLcr < 30 ml/min). • Poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginowej $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy. • Nadużywanie alkoholu lub alkoholizm w ciągu ostatnich 5 lat w wywiadzie lub spożycie alkoholu większe niż 14 drinków tygodniowo. • Stan medyczny, który w opinii badacza, mógłby wchodzić w interakcję z terapią.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Huang 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek pomiędzy 18 a 70 lat. • Spełnienie kryteriów dny moczanowej zgodnie z ACR. • Hiperurykemia (poziom kwasu moczowego w surowicy $\geq 8,0$ mg/dl). 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek pomiędzy 18 a 70 lat. • Spełnienie kryteriów dny moczanowej zgodnie z ACR. • Hiperurykemia (poziom kwasu moczowego w surowicy ≥ 480 $\mu\text{mol/L}$). • Prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 135 $\mu\text{mol/L}$ [1,5 mg/dl]). • Brak zaostrzeń dny moczanowej w trakcie 2 tygodni poprzedzających badanie oraz w trakcie 2 tygodni etapu wstępnego badania. 	<p>wpływać na bezpieczeństwo lub przestrzeganie protokołu badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom kreatyniny w surowicy powyżej 1,5 mg/dl (135 $\mu\text{mol/L}$). • Czynna choroba wątroby lub jej dysfunkcja z poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginowej $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy. • Ostre zapalenie stawów w przebiegu dny moczanowej, lub czas zdrowienia przez mniej niż 2 tygodnie. • Alergia na febuksostat, allopurinol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kolchicynę, lub jakąkolwiek z tych substancji. • Ciąża lub laktacja. • Stosowanie leków obniżających poziom kwasu moczowego, azatiopryny, 6-merkaptopuryny, tiazydowych diuretyków lub leków zawierających aspirynę (więcej niż 325 mg dziennie) lub inne salicyliany. • Dysfunkcja wątroby z poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginowej $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy. • Astma oskrzelowa w wywiadzie. • Kamienie nerkowe lub choroba tarczycy w wywiadzie. • Wtórna dna. • Zmiany w stawach wywołane reumatoidalnym zapaleniem stawów; łuszczykowe zapalenie stawów, rak kości. • Nietolerancja allopurinolu lub ibuprofenu. • Nadużywanie alkoholu w wywiadzie lub spożycie alkoholu większe niż 14 drinków tygodniowo.
<p>FLORENCE</p>	<p style="text-align: center;">Hiperurykemia w zespole rozpadu guza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci powyżej 18 roku życia. • Stan czynnościowy wg klasyfikacji ECOG oceniany na 0 do 3. • Oczekiwana długość życia ≥ 1 miesiąca. • Wyjściowy poziom kwasu moczowego w surowicy $< 10,0$ mg/dl. • Zaplanowane podanie pierwszej w cyklu chemioterapii cytotoksycznej (niezależnie od linii leczenia) z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza; • Kandydaci do leczenia allopurinolem z brakiem dostępu do leczenia rasburykazą. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niekontrolowana choroba niedokrwienne serca lub zastoinowa niewydolność serca. • Ciężka niewydolność nerek lub wątroby; • Zdiagnozowana jawna lub utajona postać TLS w momencie włączenia do badania; • Nadwrażliwość na febuksostat lub allopurinol (lub którąkolwiek z substancji pomocniczych). • Stosowanie którejkolwiek z badanych leków lub innych leków obniżających stężenie poziomu kwasu moczowego w trakcie 30 dni poprzedzających randomizację; • Stosowanie merkaptopuryny lub azatiopryny w trakcie 14 dni poprzedzających randomizację.

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Tabela 59. Wyjściowe dane demograficzne – przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Choroba sercowo-naczyniowa [n (%)]	Upośledzenie pracy nerek [n (%)]	Wywiad/obecność guzków dnawych [n (%)]	Czas trwania dny (lata) [średnia (SD)]
APEX	Febuksostat 80 mg (n = 267)	51 (12)	m: 251 (94); k: 16 (6)	33 (6)	38 (14)	9 (3)	62 (24)	11 (9)
	Febuksostat 120 mg (n = 269)	51 (12)	m: 256 (95); k: 13 (5)	33 (7)	37 (14)	11 (4)	79 (30)	12 (9)
	Allopurinol 100/300 mg (n = 268)	52 (12)	m: 249 (93); k: 19 (7)	33 (6)	27 (10)	10 (4)	76 (28)	11 (9)
FACT	Febuksostat 80 mg (n = 256)	51,8 (11,7)	m: 243 (95); k: 13 (5)	32,7 (6,1)	23 (9)	90 (35)	59 (23)	11,5 (9,4)
	Febuksostat 120 mg (n = 251)	52,0 (12,1)	m: 243 (97); k: 8 (3)	32,3 (5,7)	28 (11)	98 (39)	65 (26)	12,6 (9,9)
	Allopurinol 300 mg (n = 253)	51,6 (12,6)	m: 243 (96); k: 10 (4)	32,6 (6,1)	23 (9)	81 (32)	62 (25)	11,6 (9,3)
CONFIRMS	Febuksostat 80 mg (n = 756)	53,0 (11,79)	m: 710 (93,9); k: 46 (6,1)	32,9 (6,39)	440 (58,2)	503 (66,5)	b.d.	11,7 (9,64)
	Allopurinol 200/300 mg (n = 756)	52,9 (11,73)	m: 709 (93,8); k: 47 (6,2)	32,7 (6,23)	436 (57,7)	501 (66,3)	b.d.	11,2 (9,14)
Huang 2014	Febuksostat 40 mg	46,4 (10,9)	m: 167 (97), k: 5 (3)	25,6 (2,8)	57 (33)	4 (2)	-	-

Adenuric® (febuksostat) w leczeniu przewlekłej hiperurykემii i TLS – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	BMI [kg/m ² (SD)]	Choroba sercowo-naczyniowa [n (%)]	Upośledzenie pracy nerek [n (%)]	Wywiad/obecność guzków dnawych [n (%)]	Czas trwania dny (lata) [średnia (SD)]
	(n = 172)							
	Febuksostat 80 mg (n = 172)	47,4 (11,2)	m: 169 (98), k: 3 (2)	25,3 (2,6)	47 (27,3)	5 (2,9)	-	-
	Allopurinol 300 mg (n = 172)	46,2 (11,6)	m: 168 (98), k: 4 (2)	25,4 (2,5)	45 (26,2)	6 (3,5)	-	-
Xu 2015	Febuksostat 40 mg (n = 160)	45,5 (11,9)	m: 158 (99), k: 2 (1)	25,3 (2,7)	4 (2,5)	-	26 (16,5)	2,7 (1,0-5,8)
	Febuksostat 80 mg (n = 158)	48,2 (12,0)	m: 146 (92), k: 12 (8)	25,1 (2,6)	2 (1,3)	-	24 (15,0)	3,0 (1,2-5,1)
	Allopurinol 300 mg (n = 159)	46,6 (10,7)	m: 149 (94), k: 10 (6)	25,4 (3,3)	4 (2,5)	-	26 (16,4)	3,0 (2,0-6,9)

Tabela 60. Wyjściowe dane demograficzne – przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Ryzyko wystąpienia TLS [n (%)]		Stężenie kwasu moczowego w surowicy (SUA) [n (%)]		Rodzaj nowotworu hematologicznego		
				umiarkowane	wysokie	≤ 7,5 mg/dL	> 7,5 mg/dL	ostra białaczka	Przewlekłą białaczka limfocytowa	chłoniak
FLORENCE	Febuksostat 120 mg (n = 173)	58,5 (14,3)	m: 108 (62,4); k: 65 (37,6)	143 (82,7)	30 (17,3)	151 (87,3)	22 (12,7)	34 (19,7)	80 (46,2)	59 (34,1)
	Allopurinol	58,3	m: 106	141 (18,5)	32 (18,5)	152 (87,9)	21 (12,1)	25 (14,5)	94 (54,3)	54 (31,2)



Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Ryzyko wystąpienia TLS [n (%)]	Stężenie kwasu moczowego w surowicy (SUA) [n (%)]	Rodzaj nowotworu hematologicznego
	200/300/600 mg (n = 173)	(13,8)	(61,3); k: 67 (38,7)			

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Tabela 61. Przyczyny nieukończenia badania - przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej (część I).

	APEX					FACT		
	Placebo	Febuksostat 80 mg	Febuksostat 120 mg	Febuksostat 240 mg	Allopurinol 100/300 mg	Febuksostat 80 mg	Febuksostat 120 mg	Allopurinol 300 mg
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	134	267	269	134	268	256	251	253
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	134	267	269	134	268	255	250	251
Liczba pacjentów, którzy przzerwali badanie [n (%)]	33 (24,6)	93 (34,8)	69 (25,7)	48 (35,8)	57 (21,3)	88 (34,4)	98 (39,0)	66 (26,1)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]								
Brak efektu terapeutycznego	3 (2,2)	6 (2,2)	3 (1,1)	2 (1,5)	1 (0,4)	-	-	-
Pacjenci straceni z obserwacji	10 (7,5)	19 (7,1)	17 (6,3)	9 (6,7)	17 (6,3)	25 (9,8)	18 (7,2)	21 (8,3)
Działania niepożądane	5 (3,7)	18 (6,7)	16 (5,9)	11 (8,2)	18 (6,7)	16 (6,3)	23 (9,2)	8 (3,2)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę/przyczyny osobiste	9 (6,7)	16 (6,0)	16 (5,9)	9 (6,7)	9 (3,4)	19 (7,4)	13 (5,2)	13 (5,1)
Decyzja lekarza/złamanie protokołu	3 (2,2)	6 (2,2)	3 (1,1)	3 (2,2)	6 (2,2)	7 (2,7)	2 (0,8)	1 (0,4)
Zgon	-	-	-	-	-	-	-	-
Zaostrzenie dny moczanowej	0 (0)	13 (4,9)	6 (2,2)	8 (6,0)	1 (0,4)	10 (3,9)	28 (11,2)	9 (3,6)

Inne	3 (2,2)	15 (5,6)	8 (3,0)	6 (4,5)	5 (1,9)	11 (4,3)	14 (5,6)	14 (5,5)
------	---------	----------	---------	---------	---------	----------	----------	----------

Tabela 62. Przyczyny nieukończenia badania - przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej (część II).

	CONFIRMS			Huang 2014			Xu 2015		
	Febuksostat 40 mg	Febuksostat 80 mg	Allopurinol 200/300 mg	Febuksostat 40 mg	Febuksostat 80 mg	Allopurinol 300 mg	Febuksostat 40 mg	Febuksostat 80 mg	Allopurinol 300 mg
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	757	756	756	172	172	172	168	168	168
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	757	756	755	172	172	172	160 (skuteczność) 168 (bezpieczeństwo)	158 (skuteczność) 168 (bezpieczeństwo)	159 (skuteczność) 168 (bezpieczeństwo)
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	125 (16,5)	158 (20,9)	135 (17,9)	26 (15,1)	18 (10,5)	21 (12,2)	24 (14,3)	27 (16,1)	36 (21,4)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]									
Brak efektu terapeutycznego	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	-	-	-	-	-	-
Pacjenci straceni z obserwacji	28 (3,7)	33 (4,4)	28 (3,7)	12 (7,0)	7 (4,1)	8 (4,7)	8 (4,8)	11 (6,5)	17(10,1)
Działania niepożądane	49 (6,5)	61 (8,1)	64 (8,5)	11 (6,4)	10 (5,8)	12 (7,0)	3 (1,8)	3 (1,8)	3 (1,8)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę/ przyczyny osobiste	12 (1,6)	24 (3,2)	9 (1,2)	-	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (1,8)	2 (1,2)	7 (4,2)
Decyzja lekarza/złamanie	10 (1,3)	2 (0,3)	4 (0,5)	1 (0,6)	-	-	4 (2,4)	4 (2,4)	3 (1,8)

protokołu									
Zgon	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zaostrzenie dny moczanowej	3 (0,4)	7 (0,9)	2 (0,3)	-	-	-	2 (1,2)	1 (0,6)	4 (2,4)
Inne	8 (1,1)	8 (1,1)	11 (1,5)	2 (1,2)	-	-	4 (2,4)	5 (3,0)	1 (0,6)

Tabela 63. Przyczyny nieukończenia badania – przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza.*

FLORENCE	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyny nieukończenia [n (%)]			
				Zgon	Wycofanie zgody	Naruszenie protokołu badania	Brak uczestnictwa w ostatniej wizycie kontrolnej
Febuksostat 120 mg	173	173	4 (2,3)	3 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Allopurinol 200/300/600 mg	173	173	3 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,6)	0 (0,0)

* Dane pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov; brak takich danych w publikacji.

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Tabela 64. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej.

	APEX	FACT	CONFIRMS	Huang 2014	Xu 2015
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl w trakcie 3 ostatnich wizyt	+	+	-	+	+
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl w trakcie wizyty w 28 tygodniu	+	-	-	-	-
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl w trakcie wizyty końcowej	+	+	+	-	+
Redukcja poziomu kwasu moczowego w surowicy	+	+	-	+	+
Zaostrzenie dny moczanowej	+	+	+	+	+
Redukcja liczby guzków dnawych	+	+	-	+	-
Redukcja wielkości guzków dnawych	+	+	-	-	-
Zdarzenia niepożądane	+	+	+	+	+

Tabela 65. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza.

	FLORENCE
zmiana stężenia kwasu moczowego	+
Zmiana poziomu kreatyniny w osoczu	+
Częstość występowania jawnego TLS	+
Częstość występowania utajonego (laboratoryjnego) TLS	+

	FLORENCE
Odpowiedź kliniczna	+
Zdarzenia niepożądane	+

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań dla febuksostatu

Tabela 66. Podsumowanie metodyki badań dla febuksostatu – przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej.

Badanie	APEX	FACT	CONFIRMS	Huang 2014	Xu 2015
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo i aktywnie	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (167 ośrodków w Stanach Zjednoczonych)	Badanie wieloośrodkowe (112 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie)	Badanie wieloośrodkowe (324 ośrodki w Stanach Zjednoczonych)	Badanie wieloośrodkowe (14 ośrodków w Chinach)	Badanie wieloośrodkowe (13 ośrodków w Chinach)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	1072/1072/1072	762/760/760	2269/2268/2269	516/516/516	168/168/168
Czas obserwacji	28 tyg.	52 tyg.	6 m-cy	28 tyg.	24 tyg.
Populacja	Pacjenci z hiperurykemią i dną moczanową	Dorośli pacjenci z dną moczanową i poziomem kwasu moczowego w surowicy ≥ 8 mg/dl	Dorośli pacjenci z hiperurykemią i dną moczanową	Chińscy pacjenci z dną moczanową i hiperurykemią	Chińscy pacjenci z dną moczanową i hiperurykemią
Porównywane interwencje	- placebo - febuksostat 80 mg - febuksostat 120 mg - febuksostat 240 mg - allopurinol 100/300 mg	- febuksostat 80 mg - febuksostat 120 mg - allopurinol 300 mg	- febuksostat 40 mg - febuksostat 80 mg - allopurinol 200/300 mg	- febuksostat 40 mg - febuksostat 80 mg - allopurinol 300 mg	- febuksostat 40 mg - febuksostat 80 mg - allopurinol 300 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Brak szczegółowego opisu	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie finansowane przez Takeda Global Research & Development Center	Opisany. Badanie finansowane przez TAP Pharmaceutical Products	Opisany. Badanie sponsorowane przez TAP Pharmaceutical Products, Inc.	Opisany. Badanie sponsorowane przez Wanbang Biopharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez Qingdao Shengbang Pharmaceutical Corporation

Adenuric® (febuksostat) w leczeniu przewlekłej hiperurykემii i TLS – analiza efektywności klinicznej

Badanie	APEX	FACT	CONFIRMS	Huang 2014	Xu 2015
					Limited and DDL (Beijing) Pharmaceutical Technology Corporation Limited
Analiza ITT	Tak (zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wyjściowy poziom kwasu moczowego w surowicy ≥ 8,0 mg/dl)	B.d.	mITT	B.d.	Tak (zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)
Hipoteza	Non-inferiority: uznawana, jeśli dolny limit 97,5% przedziału ufności dla różnicy w odsetkach odpowiedzi był większy niż -10% Superiority: każda dawka febeksostatu, w przypadku której wykazano, że jest nie gorsza od allopurinolu była testowana na wyższość wobec allopurinolu za pomocą testu CMH	Non-inferiority: uznawana, jeśli dolny limit 97,5% przedziału ufności dla różnicy w odsetkach odpowiedzi był większy niż 10% Superiority: każda dawka febeksostatu, w przypadku której wykazano, że jest nie gorsza od allopurinolu była testowana na wyższość wobec allopurinolu za pomocą testu Fishera	Non-inferiority: uznawana, jeśli dolny limit 5% przedziału ufności dla różnicy w odsetkach odpowiedzi był większy niż -10% Superiority: każda dawka febeksostatu, w przypadku której wykazano, że jest nie gorsza od allopurinolu była testowana na wyższość wobec allopurinolu za pomocą testu Fishera	Superiority: w przypadku porównania febeksostatu 80 mg z allopurinolem	Superiority: w przypadku porównania febeksostatu 80 mg z allopurinolem

Tabela 67. Podsumowanie metodyki badań dla febeksostatu – przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza.

Badanie	FLORENCE
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie
Typ badania	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	346/346/346
Czas obserwacji	7 dni
Populacja	Pacjenci poddawani chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza



Badanie	FLORENCE
Porównywane interwencje	- febuksostat 120 mg; - allopurinol 200/300/600 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany
Metody statystyczne	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie finansowane przez Menarini Ricerche SpA (Włochy)
Analiza ITT	Tak (zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)
Hipoteza	Superiority: uznawana, jeśli dolny limit 97,5% przedziału ufności dla różnicy w odsetkach odpowiedzi był większy niż 0%

Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 68. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej					
NCT00174915	Phase 3, Febuxostat, Allopurinol and Placebo-Controlled Study in Gout Subjects. (APEX)	Febuksostat 80 mg raz dz. Febuksostat 120 mg raz dz. Febuksostat 240 mg raz dz.	Allopurinol 300 mg lub 100 mg raz dz. Placebo	Tak	Schumacher 2008* Becker 2008† Wortmann 2010‡ Chochan 2012§
NCT00102440	Febuxostat Versus Allopurinol Control Trial in Subjects With Gout (FACT)	Febuksostat 80 mg raz dz. Febuksostat 120 mg raz dz.	Allopurinol 300 mg raz dz.	Tak	Becker 2005** Becker 2008† Wortmann 2010‡ Chochan 2012§

* Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. 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.

† Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008 Jun;27(6):585-91.

‡ Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther.* 2010 Dec;32(14):2386-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008.

§ Chohan S, Becker MA, Macdonald PA, Chefo S, Jackson RL. Women with gout: Efficacy and safety of urate-lowering with febuxostat and allopurinol. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Feb;64(2):256-61.

** Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2450-61.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT00430248	Efficacy and Safety of Oral Febuxostat in Participants With Gout (CONFIRMS)	Febuksostat 40 mg raz dz. Febuksostat 80 mg raz dz.	Allopurinol 300 mg lub 200 mg raz dz.	Tak	Becker 2010* Wortmann 2010* Becker 2011† Chochan 2012‡
przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza					
NCT01724528	Febuxostat for Tumor Lysis Syndrome Prevention in Hematologic Malignancies (FLORENCE)	Febuksostat 120 mg raz dz.	Allopurinol 200/300/600 mg raz dz.	Tak	Nie zidentyfikowano

Tabela 69. Badania stanowiące otwarte fazy przedłużone (długi horyzont czasowy) zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu, uwzględnione w oddzielnej analizie.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej					
NCT00175019	Allopurinol Versus Febuxostat in Subjects Completing the Phase 3 Trials C02-009 or C02-010 (EXCEL)	Febuksostat 80 mg raz dz. Febuksostat 120 mg raz dz.	Allopurinol 100 mg raz dz.	Tak	Becker 2009‡
NCT00174941	Long-Term Safety of Febuxostat in Subjects	Febuksostat 40 mg raz dz.	-	Tak	Colwell 2006*

* Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher C. 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.

† Becker MA, MacDonald PA, Hunt B, Gunawardhana L. Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011 Dec;30(12):1011-7. doi: 10.1080/15257770.2011.603715.

‡ Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36(6):1273-82. Epub 2009 Mar 13.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
	With Gout (FOCUS)	Febuksostat 80 mg raz dz. Febuksostat 120 mg raz dz.			Schumacher 2009 [†] Whelton 2011 [‡]

Tabela 70. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, bez informacji nt. statusu bądź przerwane, bez dostępnych wyników.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej					
NCT02082769	Safety and Efficacy of Oral Febuxostat in Subjects With Gout	Febuksostat 40 mg raz dz. Febuksostat 80 mg raz dz.	Allopurinol 100 mg raz dz.	Nie	Brak
NCT01736514	A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Oral Febuxostat in Patients With Gout	Febuksostat	Allopurinol	Nie	Brak

* Colwell HH, Hunt BJ, Pasta DJ, Palo WA, Mathias SD, Joseph-Ridge N. Gout Assessment Questionnaire: Initial results of reliability, validity and responsiveness. Int J Clin Pract. 2006 Oct;60(10):1210-7. Epub 2006 Aug 15.

† Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology. 2009 Feb;48(2):188-194.

‡ Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. J Clin Rheumatol. 2011 Jan;17(1):7-13. doi: 10.1097/RHU.0b013e318204aab4.

Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

EMA

Na stronie European Medicines Agency nie zidentyfikowano szczegółowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa febuksostatu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Zgodnie z ogólną informacją na temat bezpieczeństwa leku przedstawioną na stronie, najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem preparatu Adenuric to zaostżenia dny, zaburzenia w wynikach testów wątrobowych, biegunka, nudności, ból głowy, wysypka i obrzęk. Te zdarzenia niepożądane były głównie łagodne lub umiarkowane pod względem ciężkości. Rzadkie poważne reakcje nadwrażliwości (alergiczne) na Adenuric występowały po wprowadzeniu preparatu Adenuric na rynek.

Nie należy stosować preparatu Adenuric u osób z nadwrażliwością na febuksostat lub jakiegokolwiek inny składnik leku.

URPL

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych zidentyfikowano jedno doniesienie dotyczące bezpieczeństwa zastosowania produktów febuksostatu, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

Podczas stosowania febuksostatu (Adenuric) odnotowano wystąpienie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz ostrych reakcji anafilaktycznych/wstrząsu anafilaktycznego. W większości przypadków reakcje te wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca leczenia febuksostatem.

U części pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości, w przeszłości występowały reakcje nadwrażliwości na allopurinol i (lub) zaburzenia czynności nerek.

Pacjentów należy poinformować o objawach ciężkiej nadwrażliwości.

W razie wystąpienia objawów ciężkich reakcji nadwrażliwości, leczenie należy natychmiast przerwać, ponieważ wczesne odstawienie leku jest związane z lepszym rokowaniem.

W razie wystąpienia u pacjenta reakcji nadwrażliwości związanych ze stosowaniem febuksostatu, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i ostrej reakcji

anafilaktycznej/wstrząsu anafilaktycznego, nie należy nigdy rozpoczynać ponownie leczenia febeksostatem (Adenuric) u tego pacjenta.

Dalsze informacje na temat bezpieczeństwa

Adenuric (febeksostat) jest wskazany do leczenia przewlekłej hyperurikemii u dorosłych, w przypadku, gdy doszło do odkładania się złogów moczanych (w tym istniejące lub występujące wcześniej guzki dnawe lub ostre dnawe zapalenie stawów).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zaobserwowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości na Adenuric, które w niektórych przypadkach były związane ze współistniejącymi objawami ogólnoustrojowymi.

Reakcji nadwrażliwości na febeksostat mogą towarzyszyć następujące objawy: reakcje skórne w postaci naciekowych zmian grudkowo-plamkowych, uogólnionych lub złuszczejących wysypek, zmiany skórne, obrzęk twarzy, gorączka, nieprawidłowości w składzie krwi (takie jak trombocytopenia) oraz zmiany w obrębie pojedynczych organów lub zmiany dotyczące wielu narządów (wątroba i nerki, w tym cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek).

Zespół Stevensa-Johnsona charakteryzuje się nasilającą się wysypką skórną z pęcherzami lub uszkodzeniem błon śluzowych i podrażnieniem oczu.

Ocena danych, dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, spowodowała konieczność uaktualnienia tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz Ulotki Informacyjnej dla Pacjenta o informacje dotyczące ciężkich reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości.

FDA/MedWatch

Na stronie internetowej amerykańskiej Federacji do spraw Leków i Żywności (FDA/MedWatch) odnaleziono doniesienia dotyczące zastosowania febeksostatu (preparat Uloric).

Listopad 2012

Wpływ na wątrobę

Pojawiły się raporty po wprowadzeniu leku na rynek dotyczące zarówno śmiertelnej, jak i niezakończonych zgonem niewydolności wątroby wśród pacjentów przyjmujących Uloric, jednak raporty te zawierają zbyt mało informacji, aby można było ustalić prawdopodobną przyczynę. Podczas randomizowanych, kontrolowanych badań obserwowano wzrost transaminazy większy niż trzykrotnie powyżej górnej granicy normy (AST: 2%, 2% i ALT: 3%, 2% odpowiednio wśród pacjentów leczonych preparatem Uloric i allopurinolem). Nie zaobserwowano, aby wzrost poziomu transaminazy był zależny od dawkowania. Należy wykonać panel testów wątrobowych

[aminotransferazy alaninowej [ALT], aminotransferazy [AST], fosfatazy alkalicznej i bilirubiny całkowitej) jako podstawę przed rozpoczęciem stosowania preparatu Uloric.

Należy natychmiast wykonać testy wątrobowe u pacjentów, którzy zgłaszają objawy, które mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby, w tym zmęczenie, brak apetytu, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej w prawym górnym kwadrancie, ciemne zabarwienie moczu lub żółtaczka. W tym kontekście klinicznym, jeśli pacjent ma nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (poziom ALAT trzykrotnie większy, niż górna granica zakresu referencyjnego), należy przerwać leczenie preparatem Uloric i przeprowadzić badania, aby ustalić prawdopodobną przyczynę. Uloric nie powinien być wznowiony w grupie pacjentów, u których brak jest innego wyjaśnienia nieprawidłowości testów wątrobowych.

Pacjenci, którzy mają poziom ALAT w surowicy większy niż trzy razy zakres referencyjny przy poziomie bilirubiny całkowitej w surowicy większym niż dwa razy zakres referencyjny bez stwierdzenia innej etiologii, są narażeni na ryzyko ciężkiego polekowego uszkodzenia wątroby i nie powinno się u nich wznowiać leczenia preparatem Uloric. W przypadku pacjentów z mniejszymi wartościami ALAT lub stężenia bilirubiny w surowicy oraz z alternatywną prawdopodobną przyczyną, leczenie preparatem Uloric może być stosowane z ostrożnością.

Reakcje niepożądane

Doświadczenie po wprowadzeniu leku na rynek

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby (niektóre przypadki śmiertelne), żółtaczka, poważne przypadki nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby, zaburzenia czynności wątroby.

Styczeń 2011

Reakcje niepożądane

Doświadczenie po wprowadzeniu leku na rynek

Działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas okresu po wprowadzeniu leku Uloric na rynek. Ponieważ reakcje te są zgłaszane dobrowolnie poprzez populację o nieokreślonej wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego.

Zaburzenia układu immunologicznego: anafilaksja, reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: rabdomioliza.

Zaburzenia psychiczne: psychotyczne zachowanie, w tym agresywne myśli.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: kanalikowe zapalenie nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: uogólniona wysypka, zespół Stevensa-Johnsona, skórne reakcje nadwrażliwości.

Lareb

Na stronie holenderskiego centrum Lareb nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatów febuksostatu, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Spośród raportów zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu febuksostatu odnotowano następujące przypadki:

aftowe zapalenie jamy ustnej (1), zapalenie trzustki (1), zgon (1), nagły zgon (1), martwica wątroby (1), nadwrażliwość (1), wzrost poziomu hormonu stymulującego tarczycę we krwi (1), cukrzyca (1), zatorowość płucna (1), egzema (1), zatorowość żylna (1), wstrząs (1).

MHRA

W bazie MHRA odnotowano, iż raportowano przypadki poważnych reakcji nadwrażliwości, włączając syndrom Stevensa-Johnsona i ostre reakcje anafilaktyczne/szok związane ze stosowaniem preparatu Adenuric (febuksostat).

W większości przypadków te reakcje występowały w ciągu pierwszych miesięcy leczenia preparatem Adenuric (febuksostat). Niektórzy, lecz nie wszyscy pacjenci doświadczający reakcji nadwrażliwości raportowali wcześniejszą historię nadwrażliwości na allopurinol lub choroby nerek. Pacjenci powinni być informowani o objawach i oznakach ciężkiej nadwrażliwości. Leczenie powinno zostać natychmiast przerwane, jeśli nastąpią objawy poważnej nadwrażliwości, jako że wczesne wycofanie leku wiąże się z lepszą prognozą. Jeśli u pacjenta rozwinęła się nadwrażliwość związana z zastosowaniem preparatu Adenuric (febuksostat), włączając zespół Stevensa-Johnsona i ostrą reakcję anafilaktyczną/szok, Adenuric nie powinien być ponownie stosowany u tego pacjenta w żadnym momencie.

Dalsze informacje dotyczące bezpieczeństwa

Adenuric (febuksostat) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią, u których odkładanie kwasu moczowego już nastąpiło (włączając historię lub obecność guzków dnawych lub dnawego zapalenia stawów).

Rzadkie poważne reakcje nadwrażliwości na Adenuric (febuksostat), spośród których część była związana z objawami systemowymi, raportowano w okresie po wprowadzeniu leku na rynek.

Reakcje nadwrażliwości na febuksostat mogą się wiązać z reakcjami skórnymi charakteryzowanymi jako naciekająca wysypka grudkowo-plamkowa, uogólnione lub złuszczone wysypki, ale również zmiany skórne, obrzęk twarzy, gorączka, zmiany hematologiczne, takie jak trombocytopenia oraz zajęcie jednego lub wielu organów (wątroba i nerki, włączając kanalikowe zapalenie nerek). Zespół Stevensa-Johnsona charakteryzuje się progresywną wysypką skórną, związaną z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych oraz podrażnienie oczu.

DrugLib

Na stronie internetowej DrugLib odnaleziono doniesienia dotyczące bezpieczeństwa leku Uloric.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi powodującymi przerwanie leczenia były: zaburzenia czynności wątroby, w przypadku 1,8% pacjentów stosujących Uloric 40 mg, 1,2% pacjentów stosujących Uloric 80 mg i 0,9% pacjentów leczonych allopurinolem. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były nudności, ból mięśniowy i wysypka.

Oprócz zdarzeń niepożądanych przedstawionych w tabeli, zawroty głowy występowały u więcej niż 1% pacjentów leczonych preparatem Uloric, jednak nie częściej niż o z 0,5% większą częstotliwością niż w grupie placebo.

Mniej częste działania niepożądane

W badaniach klinicznych fazy 2 i 3 następujące działania niepożądane wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów i u więcej niż jednego pacjenta leczonego lekiem Uloric w dawkach od 40 mg do 240 mg. Lista ta obejmuje również działania niepożądane (mniej niż 1% pacjentów) związanymi z układami narządów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość, idiopatyczna plamica, leukocytoza/leukopenia, neutropenia, pancytopenia, powiększenie śledziony, małopłytkowość.

Zaburzenia serca: dławica piersiowa, migotanie/trzepotanie, szmer sercowy, nieprawidłowe wyniki EKG, kołatanie serca, bradykardia zatokowa, tachykardia.

Zaburzenia ucha i błędnika: głuchota, szумы uszne, zawroty głowy.

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia żołądka i jelit: wzdęcia, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wzdęcia, częste stolce, zapalenie błony śluzowej żołądka, choroba refluksowa przełyku, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle dziąseł, krwawe wymioty, hyperchlorhydria, krwawymi, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie trzustki, choroba wrzodowa, wymioty.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, ból w klatce piersiowej/dyskomfort, obrzęki, zmęczenie, złe samopoczucie, zaburzenia chodu, objawy grypopodobne, masowe, ból, pragnienie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: kamica/zapalenie pęcherzyka żółciowego, stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby, powiększenie wątroby.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: półpasiec.

Powikłania po zabiegach: stłuczenie.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: jadłowstręt, zmniejszenie/zwiększenie apetytu, odwodnienie, cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia, zmniejszenie/zwiększenie masy ciała.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zapalenie stawów, sztywność stawów, obrzęk stawów, kurcze mięśni/drgawki/ucisk/osłabienie, bóle mięśniowo-szkieletowe/sztywność, bóle mięśni.

Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, udar mózgu, zespół Guillain-Barré, ból głowy, niedowład, niedoczulica, osłabienie węchu, lakunarny zawał serca, senność, upośledzenie umysłowe, migrena, parestezje, przemijający napad niedokrwienny, drżenie.

Zaburzenia psychiczne: pobudzenie, niepokój, depresja, bezsenność, drażliwość, zmniejszone libido, nerwowość, atak paniki, zmiany osobowości.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: krwimocz, kamica nerkowa, częstomocz, białkomocz, niewydolność nerek, niewydolność nerek, pilność, moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: ból piersi zmiany, zaburzenia erekcji, ginekomastia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zapalenie oskrzeli, kaszel, duszność, krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej nosa, nadmierne wydzielanie zatok przynosowych, obrzęk gardła, przekrwienie dróg oddechowych, kichanie, podrażnienie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, obrzęk naczyńioruchowy, zapalenie skóry, dermatografizm, wybroczyny, wyprysk, zmiany koloru włosów, nieprawidłowy wzrost włosów, nadmierne pocenie się, łuszczenie skóry, wybroczyny, nadwrażliwość na światło, świąd, plamica, odbarwienie skóry/zmieniony pigmentacji, zmiany skórne, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka.

Zaburzenia naczyniowe: rumieńce, uderzenia gorąca, nadciśnienie, niedociśnienie.

Parametry laboratoryjne: przedłużony czas częściowej aktywowanej tromboplastyny, wzrost poziomu kreatyny, spadek poziomu dwuwęglanu, wzrost poziomu sodu,

nieprawidłowy obraz EEG, wzrost poziomu glukozy, wzrost poziomu cholesterolu, wzrost poziomu trójglicerydów, wzrost poziomu amylazy, wzrost poziomu potasu, wzrost poziomu TSH, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wzrost poziomu MCV, spadek liczby erytrocytów, wzrost poziomu mocznika we krwi, wzrost poziomu BUN/kreatyniny, wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CPK), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, LDH zwiększone, wzrost poziomu PSA, wzrost/zmniejszenie częstości, spadek liczby limfocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii, wzrost/spadek WBC, nieprawidłowy wynik badania krzepnięcia krwi, wzrost poziomu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), wydłużony czas protrombinowy, obecność białych krwinek i białka w moczu.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz zgon (punkty końcowe określone zgodnie z Anti Platelet Trialists' Collaboration (APTTC) obejmujące zgon w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych, zawał serca nie prowadzący do zgonu, udar nieprowadzący do zgonu) oceniane były na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz badań analizowanych w długim horyzoncie czasowym. W randomizowanych badaniach III fazy częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych wyrażana w pacjentolatach wyniosła: 0 (95% CI 0,00-6,16) dla placebo, 0 (95% CI 0,00-1,08) dla preparatu Uloric 40 mg, 1,09 (95% CI 0,44-2,24) dla preparatu Uloric 80 mg oraz 0,60 (95% CI 0,16-1,53) dla allopurinolu.

W badaniach oceniających bezpieczeństwo kliniczne w długim horyzoncie czasowym częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych wyniosła: 0,97 (95% CI 0,57-1,56) dla preparatu Uloric 80 mg oraz 0,58 (95% CI 0,02-3,24) dla allopurinolu.

Podsumowując, większa częstość zdarzeń APTTC obserwowana była wśród pacjentów leczonych preparatem Uloric niż allopurinolem. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z preparatem Uloric. Zalecane monitorowanie w celu wykrycia objawów zawału i udaru mózgu.

Gezondheidsraad

W bazie holenderskiej Gezondheidsraad nie odnotowano raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających febuksostat.

Aneks 11. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.4 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.2 – opis komparatora; zaznaczenie, czy jest refundowany
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	a) charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
d) metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia



6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory (w tym skojarzenia leków) i placebo na potrzeby porównania pośredniego
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4 przedstawiono diagramy QUORUM przedstawiające liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
	e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Aneks 8	Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
	ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja	
iv. charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup	

			pacjentów
	v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje
	vi. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
	vii. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	viii. wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
	f) zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	g) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 10	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Chorobowość na dnę moczanową, określona na podstawie wyników badania kwestionariuszowego. ⁹	19
Tabela 2. Liczebność pacjentów z dną moczanową w Polsce.....	19
Tabela 3. Liczebność populacji obejmująca pacjentów z przewlekłą hiperurykemią kwalifikujących się do leczenia febuksostatem.....	20
Tabela 4. Nowe zachorowania na nowotwory krwi w 2012 roku.....	20
Tabela 5. Liczebność populacji obejmująca pacjentów z nowotworami krwi oraz umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza.....	21
Tabela 6. Kryteria zespołu rozpadu guza.....	22
Tabela 7. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej hiperurykemii w przebiegu dny moczanowej.....	29
Tabela 8. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).....	34
Tabela 9. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie – febuksostat w leczeniu przewlekłej hiperurykemii.....	35
Tabela 10. Refundowane preparaty allopurinolu.....	43
Tabela 11. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali Jadad.....	58
Tabela 12. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	61
Tabela 13. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	62
Tabela 14. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy.....	63
Tabela 15. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	64
Tabela 16. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy w 28. tygodniu – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	64
Tabela 17. Zmiana względna poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	65
Tabela 18. Zmiana bezwzględna (wyrażona w mg/dl) poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	66
Tabela 19. Zmiana liczby guzków dnawych – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	67
Tabela 20. Zmiana wielkości guzków dnawych – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	67
Tabela 21. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	68
Tabela 22. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	69
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane ogółem – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	70
Tabela 24. Poważne zdarzenia niepożądane – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	71
Tabela 25. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	72
Tabela 26. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	73
Tabela 27. Zgony – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	74

Tabela 28. Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – febuksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	74
Tabela 29. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	76
Tabela 30. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	77
Tabela 31. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy.....	78
Tabela 32. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	78
Tabela 33. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	79
Tabela 34. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	80
Tabela 35. Zmiana liczby guzków dnawych – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	81
Tabela 36. Zmiana wielkości guzków dnawych – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	82
Tabela 37. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	82
Tabela 38. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	83
Tabela 39. Zdarzenia niepożądane ogółem – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	84
Tabela 40. Poważne zdarzenia niepożądane – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	85
Tabela 41. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	86
Tabela 42. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	86
Tabela 43. Zgony – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	86
Tabela 44. Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – febuksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	87
Tabela 45. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w trakcie 3 lat trwania badania EXCEL.....	88
Tabela 46. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie 3 lat trwania badania EXCEL.....	89
Tabela 47. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w trakcie 5 lat trwania badania FOCUS.....	90
Tabela 48. Klasyfikacja działań niepożądanych po zastosowaniu febuksostatu zgodnie z systemem MedDRA.....	91
Tabela 49. Odsetek pacjentów przerywających badanie z powodu działań niepożądanych.....	93
Tabela 50. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu wyrażona jako średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA ₁₋₈).....	94
Tabela 51. Względna (procentowa) zmiana poziomu kreatyniny w osoczu pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu.....	95
Tabela 52. Odsetek pacjentów z utajonym (laboratoryjnym) TLS.....	95
Tabela 53. Odsetek pacjentów z jawnym klinicznie TLS.....	96
Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną.....	96

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	97
Tabela 56. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 06.08.2015.....	113
Tabela 57. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 06.08.2015.....	113
Tabela 58. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – data ostatniego przeszukiwania: 06.08.2015.....	113
Tabela 59. Wyjściowe dane demograficzne – przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej.....	120
Tabela 60. Wyjściowe dane demograficzne – przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza.....	121
Tabela 61. Przyczyny nieukończenia badania - przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej (część I).....	123
Tabela 62. Przyczyny nieukończenia badania - przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej (część II).....	124
Tabela 63. Przyczyny nieukończenia badania – przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza.*.....	125
Tabela 64. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej.....	126
Tabela 65. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza.....	126
Tabela 66. Podsumowanie metodyki badań dla febuksostatu – przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej.....	128
Tabela 67. Podsumowanie metodyki badań dla febuksostatu – przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza.....	129
Tabela 68. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu.....	131
Tabela 69. Badania stanowiące otwarte fazy przedłużone (długi horyzont czasowy) zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, z wynikami dostępnymi na stronie, włączone do niniejszego przeglądu, uwzględnione w oddzielnej analizie.....	132
Tabela 70. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov jako badania zakończone, bez informacji nt. statusu bądź przerwane, bez dostępnych wyników.....	133

Spis rycin


Rysunek 1. Profilaktyka i leczenie TLS.....	31
Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania.	51
Rysunek 3. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	62
Rysunek 4. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	63
Rysunek 5. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	64
Rysunek 6. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy w 28. tygodniu – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	65
Rysunek 7. Zmiana względna poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	66
Rysunek 8. Zmiana bezwzględna poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	66
Rysunek 9. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.	68
Rysunek 10. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie czasu od 9 tygodnia do końca terapii – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol (włączono Huang 2014).....	69
Rysunek 11. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie czasu od 9 tygodnia do końca terapii – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	70
Rysunek 12. Zdarzenia niepożądane ogółem – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	71
Rysunek 13. Poważne zdarzenia niepożądane – febeksostat 80 mg vs allopurinol.	72
Rysunek 14. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	72
Rysunek 15. Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	73
Rysunek 16. Zgony – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	74
Rysunek 17. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – febeksostat 80 mg/dobę vs allopurinol.....	75
Rysunek 18. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	77
Rysunek 19. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	78
Rysunek 20. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	79
Rysunek 21. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	80
Rysunek 22. Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	81



Rysunek 23. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	83
Rysunek 24. Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	84
Rysunek 25. Zdarzenia niepożądane ogółem – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	85
Rysunek 26. Poważne zdarzenia niepożądane – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	85
Rysunek 27. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – febeksostat 120 mg/dobę vs allopurinol.....	87

Piśmiennictwo

- ¹ Szczeklik A. „Podręcznik chorób wewnętrznych”, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna 2013; (rozdz. VII.H.1).
- ² Świerkowska-Czeneszew M, Walewski J. Zespół rozpadu guza u dzieci i dorosłych – zalecenia postępowania w oparciu o przegląd dowodów klinicznych. Medycyna Praktyczna. Dostęp on-line: <http://www.mp.pl/artykuly/43584.html>
- ³ Matuszkiewicz-Rowińska J, Mieczkowski M. Zespół rozpadu guza. OncoReview 2012/Vol. 2/Nr 2/88-92.
- ⁴ Szczeklik A. „Podręcznik chorób wewnętrznych”, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna 2012; (rozdz. X.E.6.3).
- ⁵ Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. Cancer Treat Rev. 2010 Apr. 36(2):164-76.
- ⁶ Ikeda A, Harris J. Tumor Lysis Syndrome. Dostęp on-line: <http://emedicine.medscape.com/article/282171-clinical>
- ⁷ Roddy E, Doherty M. Gout. Epidemiology of Gout; Arthritis Research & Therapy 2010, 12:223
- ⁸ Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. Ann Rheum Dis. 2014 Jan 15. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463.
- ⁹ Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Występowanie i leczenie dny moczanowej w Polsce. Warszawa 2015.
- ¹⁰ Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 XII 2014 r.
- ¹¹ Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, Lawrence Edwards N. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden Curr Med Res Opin. 2010 Dec;26(12):2813-21.
- ¹² http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor [dostęp 15.07.2015].
- ¹³ Perry Wilson F., Jeffrey S.B. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. Adv Chronic Kidney Dis. 2014 Jan; 21(1): 18–26.
- ¹⁴ <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
- ¹⁵ Zhang W., Doherty M., Pascual E., Bardin T., Barskova V., Conaghan P. et al.: Eular evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the



standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006, 65, 1301–1311

¹⁶ Majdan M, Borys O. Dna i schorzenia towarzyszące podwyższonemu stężeniu kwasu moczowego. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*; 2010, 56, SUPPL. 1, 34-39.

¹⁷ Cairo M.S., Bishop M.: Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br. J. Haematol.* 2004; 127: 3-11.

¹⁸ Zimmermann-Górska I, Publikacje Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, 11-12

¹⁹ Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae A, Singh MK, Neogi T et al.: 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia (ACR). *Arthritis Care & Research*; Vol. 64, No. 10, October 2012, pp 1431-1446

²⁰ Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R, Sriranganathan M, van Durme C, van Echteld I, Vinik O, Wechalekar MD, Aletaha D, Bombardier C, Buchbinder R, Edwards CJ, Landewé RB, Bijlsma JW, Branco JC, Burgos-Vargas R, Catrina AI, Elewaut D, Ferrari AJ, Kiely P, Leeb BF, Montecucco C, Müller-Ladner U, Ostergaard M, Zochling J, Falzon L, van der Heijde DM. 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 Feb 1;73(2):328-35.

²¹ Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, Hingorani A, Jaques R, Nuki G; British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1372-4.

²² Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J. Clin. Oncol.*, 2008; 26: 2767–2778

²³ Jones GL, Andrew Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015 Jun;169(5):661-71.

²⁴ <http://leki.urpl.gov.pl/files/Allupol.pdf>

²⁵ Liu XX1, Liu RJ, Ding L, Lin YF, Huang NY, Xiao HF, Huang Y, Yang J, Wang SL., Pharmacokinetics of febuxostat in healthy Chinese volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2012 Oct;62(10):463-9.

²⁶ Liu XX1, Liu RJ, Ding L, Lin YF, Huang NY, Xiao HF, Huang Y, Yang J, Wang SL., Pharmacokinetics of febuxostat in healthy Chinese volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2012 Oct;62(10):463-9.