



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **ADENURIC (febuksostat)**
we wskazaniach:

- leczenie przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie),
- zapobieganie i leczenie 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)

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-24/2015

Data ukończenia: 6 listopada 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Menarini International Operations Luxembourg S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Menarini International Operations Luxembourg S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

3eI	3e Initiative
ACR	American College of Rheumatology
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AKL	analiza kliniczna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BPACNZ	Best Practice Advocacy Centre New Zeland
BSR	British Society for Rheumatology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CJSGNAM	Revising Committee of Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CTLS	jawna postać zespołu rozpadu nowotowru (clinical TLS)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
eGFR	szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GIN	Guidelines International Network
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat analysis)
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW	Konsultant Wojewódzki

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LTLS	utajona postać zespołu rozpadu nowotworu (laboratory TLS)
LY	lata życia (life years)
MACC	MD Anderson Cancer Center
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NP-SIXO	niepurynowy selektywny inhibitor oksydazy ksantynowej (non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase)
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OR	iloraz szans (odds ratio)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PP	analiza zgodna z protokołem (per-protocol analysis)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SER	Sociedad Espanola de Reumatologia
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLS	zespół rozpadu nowotworu (tumor lysis syndrome)
TSH	hormon tyreotropowy (thyroid-stimulating hormone)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WMD	średnia ważona różnic (weighted mean difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
XO	oksydaza ksantynowa (xanthine oxidase)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.1.6. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
Ocena strategii wyszukiwania	30
Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.1.4.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	51
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	55
	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
	Wyniki analizy podstawowej.....	61
	Wyniki analizy progowej.....	63
	Wyniki analiz wrażliwości	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
	Ocena danych wejściowych do modelu	69
	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	70
	Obliczenia własne Agencji	71
5.4.	Komentarz Agencji	73
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	74
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
	Opis modelu wnioskodawcy	74
	Dane wejściowe do modelu	75
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
	Ocena modelu wnioskodawcy.....	79
	Wyniki analiz wrażliwości	80
	Obliczenia własne Agencji	81
6.4.	Komentarz Agencji	83
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	84
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	85
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	87
10.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	91
	10.1. Opinie ekspertów klinicznych	91
	10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	93
11.	Kluczowe informacje i wnioski	94
12.	Źródła.....	99
13.	Załączniki.....	102

1. Informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	03.09.2015 r. PLR.4600.2423.2015.KWA
---	---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Adenuric (febuxostat), 80 mg, tabletki powlekane, 28 szt. kod EAN 5909990761548;
 - Adenuric (febuxostat), 120 mg, tabletki powlekane, 28 szt. kod EAN 5909990761562
- Wnioskowane wskazanie:

We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj.

- Adenuric, 80 mg:
 - w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie);
 - Adenuric, 120 mg:
 - w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie);
 - w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS).
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Adenuric, 80 mg, kod EAN 5909990761548 –
 - Adenuric, 120 mg, kod EAN 5909990761562 –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luksemburg

Wnioskodawca

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luksemburg

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.09.2015 r., znak PLR.4600.2423.2015.KWA (data wpływu do AOTMiT 04.09.2015 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Adenuric (febuxostat), 80 mg, tabletki powlekane, 28 szt. kod EAN 5909990761548;
- Adenuric (febuxostat), 120 mg, tabletki powlekane, 28 szt. kod EAN 5909990761562.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.10.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-24/SZ/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.10.2015 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2423.2015.2.KWA z dnia 26.10.2015.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDAKTOWANE], sierpień 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDAKTOWANE], Warszawa, sierpień 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDAKTOWANE], sierpień 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDAKTOWANE], sierpień 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Adenuric zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2423.2015.2.KWA.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.10.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-24/SZ/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.10.2015 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2423.2015.2.KWA z dnia 26.10.2015:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDAKTOWANE], październik 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDAKTOWANE], Warszawa, październik 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDAKTOWANE], październik 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDAKTOWANE], sierpień 2015

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Adenuric, 80 mg, tabletki powlekane, kod EAN 5909990761548; Adenuric, 120 mg, tabletki powlekane, kod EAN 5909990761562.
Kod ATC	M04AA03
Substancja czynna	Febuksostat
Wnioskowane wskazanie	<p>Wszystkie zarejestrowane wskazania, tj.</p> <p>Produkt leczniczy Adenuric, 80 mg, jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie); <p>Produkt leczniczy Adenuric jest wskazany do stosowania u dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy Adenuric, 120 mg, jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie); zapobieganiu i leczeniu 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). <p>Produkt leczniczy Adenuric jest wskazany do stosowania u dorosłych.</p>
Dawkowanie	<p>Dna moczanowa</p> <p>Zalecana doustna dawka produktu Adenuric to 80 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku. Jeśli po 2-4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi > 6 mg/dl (357 μmol/l), można rozważyć zastosowanie produktu Adenuric w dawce 120 mg raz na dobę.</p> <p>Działanie produktu Adenuric jest na tyle szybkie, że umożliwia kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy po 2 tygodniach. Celem terapeutycznym jest zmniejszenie i utrzymanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi na poziomie poniżej 6 mg/dl (357 μmol/l).</p> <p>Zaleca się profilaktykę przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy (patrz punkt 4.4 ChPL Adenuric).</p> <p>Zespół rozpadu guza</p> <p>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.</p> <p>Osoby w wieku podeszłym</p> <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL Adenuric).</p> <p>Zaburzenia czynności nerek</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie zostały w pełni ocenione u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, patrz punkt 5.2 ChPL Adenuric). Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.</p>

	<p>Zaburzenia czynności wątroby Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania febuksostatu nie zostały zbadane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).</p> <p><u>Dna moczanowa</u>: zalecana dawka u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami wątroby to 80 mg. Dostępne są ograniczone informacje od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Zespół rozpadu guza (TLS)</u>: w badaniu głównym fazy III (FLORENCE) tylko pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby byli wyłączeni z udziału w badaniu. U pacjentów biorących udział w badaniu nie dostosowywano dawkowania ze względu na zaburzenia czynności wątroby.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Adenuric u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest dostępnych danych. Adenuric należy przyjmować doustnie i można go przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.</p>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryny u ludzi i jest wytwarzany w kaskadzie hipoksantyna → ksantyna → 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 Ki <i>in vitro</i> 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 orotydyny lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

Źródło: EMA, ChPL Adenuric

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21.04.2008 r., Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Adenuric, 80 mg, jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie). Produkt leczniczy Adenuric jest wskazany do stosowania u dorosłych. <p>Wskazany do stosowania u dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy Adenuric, 120 mg, jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie); zapobieganiu i leczeniu 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). <p>Wskazany do stosowania u dorosłych.</p>
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o których mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Adenuric

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 03/2012 z dnia 13.02.2012 r.</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leków Adenuric 80 mg i Adenuric 120 mg (febuksostat) we wskazaniu: leczenie przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie), jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zbyt wysoki koszt febeksostatu w stosunku do niewiele większej efektywności w porównaniu do allopurinolu.</p>
<p>Uchwała Rady Przejrzystości nr 204 z dnia 13.02.2012</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leków Adenuric 80 mg i Adenuric 120 mg (febuksostat) we wskazaniu: leczenie przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie), jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Brak danych o znacząco wyższej skuteczności febeksostatu w stosunku do allopurinolu.</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Adenuric 80 mg - ██████████ Adenuric 120 mg - ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Adenuric 80 mg - lek dostępny w aptece na receptę Adenuric 120 mg - lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	Adenuric 80 mg – ryczałt Adenuric 120 mg – ryczałt
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 145.0, leki stosowane w leczeniu dny
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<p>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</p>	<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj.:</p> <p>Produkt leczniczy Adenuric, 80 mg, jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie). <p>Produkt leczniczy Adenuric, 120 mg, jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie); zapobieganiu i leczeniu 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).
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>Nie dotyczy</p>

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.1.6. Ocena analityków Agencji

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę są zgodne z zakresem wskazań objętych wnioskami dla produktów leczniczych Adenuric złożonymi do MZ.

Nie jest zasadne wnioskowanie o ryczałtowy poziom odpłatności w przypadku wskazania: „zapobieganie i leczenie 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)”. Terapia febeksostatem w tym wskazaniu trwa poniżej 30 dni, co zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, kwalifikuje ten lek do odpłatności 50%.

3.2. Problem zdrowotny

Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

Definicja

Hiperurykemia to stan chorobowy, w którym poziom kwasu moczowego w surowicy jest wyższy niż 7,0 mg/dl (420 μmol/l).

Dna moczanowa to stan zapalny stawów spowodowany krystalizacją moczanu sodu w płynie stawowym, fagocytozą kryształów i powstawaniem ich złogów w tkankach stawowych, a także w innych tkankach i narządach.

Kryteria kwalifikacyjne dny moczanowej według American College of Rheumatology (ACR):

- przynajmniej jeden epizod bólu i obrzęku stawu obwodowego lub kaletki stawowej;
- obecność w płynie stawowym bądź w złogach narządowych kryształów moczanu sodowego.

Jeśli potwierdzenie złogów kryształów kwasu moczowego w złogach jest niemożliwe to rozpoznanie choroby oparte jest na analizie 3 domen:

- objawów klinicznych - cechy zajęcia stawów kaletek; charakterystyka napadów; czas trwania poszczególnych epizodów zaostrzenia; choroby; kliniczne dowody obecności guzków ze złogami kwasu moczowego;
- laboratoryjnych – obecne kryształy kwasu moczowego, podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- zmiany w badaniach obrazowych – dowody na obecność złogów (usg – podwójne okonturowanie, DECT – tomografia komputerowa podwójnej energii – dual energy CT); typowe nadżerki kostne w rtg.

Tabela 6. Punktacja dla poszczególnych domen (8 punktów upoważnia do rozpoznania dny moczanowej)

KRYTERIA	KATEGORIE	PUNKTACJA
zajęcie stawów	skokowy/śródstopie	1
	MTP (śródstopno-paliczkowy palucha)	2
charakterystyka napadu/napadów	jeden	1
	dwa	2
	trzy	3
przebieg napadu/ów	jeden typowy	1
	nawrotowe	2
guzki dnawe	obecne	4
stężenie kwasu moczowego	6 do <8 mg/dl	2
	8 do <10 mg/dl	3
	= lub >10 mg/dl	4
USG lub DECT pozytywne	obecne kryształy kwasu moczowego	4
RTG typowe zmiany nadżerkowe dla dny	-	4

Źródło: Szczeklik 2015, ACR 2014, IOZ 2015

Klasyfikacja

Wyróżnia się hiperurykemię pierwotną i nabytą. Pierwsza spowodowana jest genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami enzymów uczestniczących w przemianie puryn. Hiperurykemia nabyta może być wynikiem:

- 1) zwiększonej podaży puryn w diecie – pokarmy mięsne, szczególnie „podroby”, buliony, niektóre owoce morza;
- 2) przyspieszonego rozkładu ATP – w wyniku m.in. nadużywania alkoholu;
- 3) zwiększonej podaży fruktozy – niektóre owoce i napoje owocowe;
- 4) zwiększonego rozpadu nukleotydów w ustroju – m.in. w przebiegu chorób mielo- i limfoproliferacyjnych, niedokrwistości hemolitycznej, czerwienicy prawdziwej, mononukleozy, a także pod wpływem działania radioterapii lub leków stosowanych u chorych na nowotwory złośliwe oraz związków immunosupresyjnych u osób po przeszczepieniu narządu (cyklosporyna);
- 5) zmniejszonego wydalania kwasu moczowego przez nerki – m.in. u chorych z torbielowatością nerek, nefropatią spowodowaną zatruciem ołowiem;
- 6) innych stanów – np. nadmiernego wysiłku fizycznego.

Klasyfikacja ICD-10 w przypadku dny moczanowej:

M00-M99 - Choroby układu kostno-mięśniowego i tkanki łącznej

- M10 – Dna moczanowa
 - M10.0 - Idiopatyczna dna moczanowa (zapalenie kaletek maziowych w przebiegu dny, pierwotna dna moczanowa, guzek dnawy w sercu)
 - M10.1 - Dna indukowana ołowiem

- M10.2 - Dna indukowana lekami
- M10.3 - Dna spowodowana niewydolnością nerek
- M10.4 - Inne wtórne przyczyny dny
- M10.9 - Dna, nieokreślona

Epidemiologia

Na świecie dna moczanowa występuje u 1,4–3,9% osób dorosłych. Szacuje się, że na dnę moczanową choruje 5-28/1000 mężczyzn oraz 1-6/1000 kobiet. W ostatniej dekadzie w krajach wysoko rozwiniętych odnotowano wzrost zachorowalności na dnę moczanową o ponad 200%.

W Europie choroba ta dotyka około 1–2% populacji. Wielkiej Brytanii zapadalność na dnę moczanową szacuje się na 1,77/1000 mieszkańców/rok (dane z 2014 r.).

Według raportu Instytutu Ochrony Zdrowia z 2015 r., w Polsce chorobowość na dnę moczanową w populacji w wieku 15 lat i więcej szacuje się na 1% (mężczyźni 1,3%, kobiety 0,8%). Zdaniem autorów raportu, liczba osób z dną moczanową w Polsce wynosi 380-760 tys.

Źródło: IOZ 2015, Szczeklik 2015

Rokowanie

Śmiertelność wynosi 5-20% i jest większa w przypadku chorób współistniejących (m.in. RZS, cukrzyca). U 40-70% pacjentów dochodzi do trwałego uszkodzenia stawu. Jeśli leczenie rozpocznie się w ciągu 7 dni po wystąpieniu pierwszych objawów, to w przypadku 2/3 chorych udaje się odzyskać pełną sprawność stawu; jeśli leczenie rozpocznie się później, jego efektywność maleje do 1/3.

Źródło: Szczeklik 2015

Hiperurykemia w TLS

Definicja

TLS to zagrażający życiu zespół zaburzeń metabolicznych wynikających z szybkiego rozpadu komórek nowotworowych. Zwykle dochodzi do tego po rozpoczęciu leczenia cytoredukcyjnego, ale niekiedy spontanicznie, 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) ale również w przypadkach nowotworów litych.

Wytrącanie się kwasu moczowego i fosforanów wapnia w kanalikach nerkowych upośledza prawidłową funkcję nerek i w niektórych przypadkach może doprowadzić do ostrej niewydolności nerek a nawet zgonu.

Źródło: Szczeklik 2015, Świerkowska-Czeneszew 2009

Klasyfikacja

TLS może mieć postać utajoną (LTLS) lub jawną (CTLS).

LTLS rozpoznaje się w przypadku gdy występują ≥ 2 z następujących kryteriów: (1) hiperurykemia; (2) hiperkaliemia; (3) hiperfosfatemia; (4) hipokalcemia lub jeżeli stężenia kwasu moczowego, potasu fosforanów lub wapnia ulegają zmianie o $\geq 25\%$ w okresie 3 dni przed lub do 7 dni po rozpoczęciu chemioterapii;

CTLS rozpoznaje się w przypadku, gdy oprócz cech LTLS występuje ≥ 1 z następujących powikłań: (1) ostra niewydolność nerek; (2) zaburzenia czynności układu krążenia, także arytmie mogące prowadzić do nagłego zgonu; (3) zaburzenia neurologiczne – drgawki. Wystąpieniem CTLS zagrożeni są przede wszystkim chorzy z niewydolnością nerek występującą już przed zastosowaniem chemioterapii.

W zapobieganiu i leczeniu TLS kluczowa jest klasyfikacja nowotworów w kontekście ryzyka wystąpienia TLS. Wystąpienie TLS zagraża życiu, dlatego bardzo istotne jest zidentyfikowanie pacjentów z grupy dużego ryzyka i szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania.

Tabela 7. Grupy ryzyka wystąpienia TLS

TYP NOWOTWORU	DUŻE RYZYKO (>5%)	POŚREDNIE RYZYKO (1-5%)	MAŁE RYZYKO (<1%)
chłoniaki	chłoniak Burkitta, chłoniak limfo-blastyczny, B-ALL	DLBCL	chłoniaki przewlekłe
ALL	WBC $\geq 100\ 000$	WBC 50 000–100 000	WBC $\leq 50\ 000$
AML	WBC $\geq 50\ 000$, monoblastyczne	WBC 10 000–50 000	WBC $\leq 10\ 000$
CLL	-	WBC 10 000–50 000, leczenie fludarabiną	WBC $\leq 10\ 000$
inne nowotwory układu krwiotwórczego (CML, szpiczak) i guzy lite	-	szybko proliferujące, ze spodziewaną gwałtowną odpowiedzią na leczenie	pozostali pacjenci

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka szpikowa, DLBCL – rozlany chłoniak z dużych komórek B, CML – przewlekła białaczka szpikowa, CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, WBC – liczba białych krwinek.

Źródło: Szczeklik 2015, Świerkowska-Czeneszew 2009

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 wg WHO z 2015 roku, TLS kwalifikowany jest jako inne nieokreślone zaburzenia metaboliczne (kod ICD-10: E88.3). W polskiej wersji ICD-10 brak jest oddzielnego podkodu dla TLS.

Epidemiologia

Według opinii eksperta klinicznego, prof. M. Majdan, roczna liczebność populacji z objawami TLS to 100-200 osób.

KW w dziedzinie onkologii klinicznej, dr B. Jagielska, szacuje, że u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TLS częstość występowania TLS z objawami klinicznymi wynosi ok 6%. Według danych NFZ w Polsce na nowotwory krwi choruje ok 40 000 pacjentów.

Rokowanie

Całkowita śmiertelność wśród pacjentów z TLS przekracza 15%; 1/3 osób z TLS wymaga dializ.

Źródło: BCSH 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych.

Źródło	Leczenie przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych	Zapobieganie i leczeniu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TLS
NFZ	Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem wg. klasyfikacji ICD-10: M10 – dna moczanowa: 2011 r.: 127 234 2012 r.: 153 671 2013 r.: 173 223 2014 r.: 189 209 2015 r.*: 151 573	Suma liczby pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem wg. klasyfikacji ICD-10: C81-85, C88, C90-96 – nowotwory krwi: 2011 r.: 41 664 2012 r.: 40 662 2013 r.: 40 549 2014 r.: 39 510 2015 r.*: 32 878
Prof. Witold Tlustochowicz (KK w dziedzinie reumatologii)	„Wg statystyk (brak danych z Polski) na dnę moczanową choruje około 2% populacji dorosłej (w USA do 4%) tj w Polsce około 600 tys. Nie dotyczy to hiperurykემii bezobjawowej która nie powinna być leczona, a bywa i będzie to dodatkowy koszt.”	„Nie posiadam danych”
Dr Beata Jagielska (KW w dziedzinie onkologii klinicznej)	„Brak dokładnych danych – badanie populacyjne 2000-2005 w WLK Brytanii i Niemczech ok. 1,4% Badanie NHANES III mężczyźni po 50 r.ż. 6%, u kobiet 0,6%. ”	„Brak danych – częstość zespołu rozpadu guza z objawami klinicznymi u ok. 6% - oszacowania własne.”
Prof. Maria Majdan (KW w dziedzinie reumatologii)	„ Kilka tysięcy osób rocznie (szacunek własny).”	„Do 100-200 osób rocznie (szacunek własny).”

*stan danych na październik 2015 roku

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International, Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR)

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.10.2015 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabelach poniżej.

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują wprowadzenie terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego w surowicy u pacjentów z klinicznymi objawami przewlekłej hiperurykemii. W związku z powyższym, treść zidentyfikowanych dokumentów została poniżej ograniczona do fragmentów odnoszących się do interwencji rekomendowanych w ramach terapii obniżającej stężenie moczanu w surowicy.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Instytut Ochrony Zdrowia (IOZ), 2015 (Polska)	W leczeniu dny należy się kierować aktualnymi zaleceniami i rekomendacjami ekspertów w zakresie diagnostyki i terapii dny Eular /ACR.
EULAR, 2014 (Europa)	<ol style="list-style-type: none"> 1. W pierwszej linii leczenia mającej na celu obniżenie poziomu kwasu moczowego rekomenduje się terapię allopurinolem. Niskie dawki początkowe zapewniają optymalizację bezpieczeństwa i minimalizują ryzyko nagłych zaostrzeń. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki aż do osiągnięcia docelowego poziomu kwasu moczowego; 2. W przypadku nietolerancji allopurinolu rekomenduje się leki urykozuryczne, gdy są dostępne, i niskie do średnich dawek febuksostatu (40-120 mg).
American College of Rheumatology (ACR), 2012 (USA)	<ol style="list-style-type: none"> 1. W pierwszej linii leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego w surowicy zaleca się terapię allopurinolem lub febuksostatem (żaden z wymienionych leków nie jest bardziej preferowany względem drugiego); 2. W terapii allopurinolem zaleca się przeprowadzenie jednorazowego testu na obecność ludzkiego antygeny leukocytarnego B*5801 u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia silnej reakcji nadwrażliwości na ten lek. W razie uzyskania pozytywnego wyniku, zalecane jest podjęcie terapii alternatywnej. Allopurinol może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami pracy nerek, ale konieczna jest odpowiednia edukacja w tym kierunku oraz monitorowanie toksyczności leku.
The 3e Initiative (3eI), 2014 (Europa, Południowa Ameryka, Australazja)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Allopurinol powinien być stosowany w ramach pierwszej linii terapii obniżającej stężenie moczanu, w następnej kolejności można rozważyć: środki zwiększające wydalanie kwasu moczowego (benzbromaron, probenecyd) lub febuksostat. Monoterapia urykazą powinna być stosowana u pacjentów z ostrą dną moczanową, u których zawiodły wszystkie pozostałe formy leczenia (lub są przeciwwskazane). Terapię obniżającą stężenie kwasu moczowego (z wyjątkiem urykazu) należy rozpocząć od niskich dawek i zwiększać do momentu osiągnięcia docelowego poziomu stężenia moczanu. 2. Przy wprowadzeniu terapii obniżającej stężenie moczanu istotna jest edukacja pacjenta na temat ryzyka i leczenia zaostrzeń dny moczanowej (gout flares); w ramach profilaktyki należy zastosować kolchicynę lub niesteroidowe leki przeciwzapalne/glikokortykosteroidy w niskich dawkach. Długość profilaktyki zależy od indywidualnych czynników pacjenta. 3. U pacjentów z łagodnym/umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stosujących allopurinol należy uważnie monitorować stan kliniczny z uwagi na możliwe zdarzenia niepożądane. Dawka początkowa to 50-100 mg) miareczkowana do momentu osiągnięcia docelowego stężenia kwasu moczowego w surowicy; alternatywę mogą stanowić febuksostat i benzbromaron bez konieczności dostosowania dawki. 4. Celem leczenia jest osiągnięcie stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl, ewentualnie brak napadów dny i stwierdzona remisja guzków dnawych; należy monitorować poziom kwasu moczowego w surowicy, częstość ataków dny i rozmiar guzków dnawych. 5. Nie zaleca się leczenia farmakologicznego bezobjawowej hiperurykemii w celu uniknięcia, dnawego zapalenia stawów, zaburzeń czynności nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Best Practice Advocacy Centre New Zealand (BPACNZ), 2013 (Nowa Zelandia)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia obniżająca stężenie moczanu powinna być wdrożona zanim dojdzie do erozyjnego uszkodzenia stawów, najlepiej przed pojawienia się guzków dnawych. Zaleca się ponowną ocenę zażywanych leków, które mogą podnosić stężenie kwasu moczowego w surowicy (tiazidy i diuretyki pętlowych) 2. Zaleca się zastosowanie allopurinolu, przynajmniej dwa tygodnie po ostrym ataku dny, równocześnie ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. naproxen) lub klchicynę, aby zapobiec występowaniu zaostrzeń dny (gout flares). Ostatnie dowody wskazują, że początkowa dawka allopurinolu (1,5 mg na jednostkę eGFR) stanowi bezpieczną, praktyczną i skuteczną interwencję. Podejście polegające na rozpoczęciu terapii z użyciem niskich dawek allopurinolu i ich stopniowe zwiększanie, umożliwia zredukowanie liczby zdarzeń niepożądanych, utrzymanie większego odsetka pacjentów stosujących się do leczenia (compliance) i zmniejszenie liczby ostrych ataków dny po wprowadzeniu terapii allopurinolem. 3. Pacjenci z nietolerancją na allopurinol mogą wymagać leczenia preparatami urykozurycznymi, takimi jak probenecyd lub benzbromaron. Terapia skojarzona z allopurinolem i probenecydem u niektórych pacjentów może być pomocna w osiągnięciu docelowego stężenia moczanu. 4. Istnieją pewne dowody, że febuksostat może być bardziej skuteczny niż allopurinol w dawce 300 mg w osiągnięciu docelowego stężenia moczanu u pacjentów z zaburzeniami nerek 5. Dożylnie podawana peglotykaza może być stosowana u pacjentów z ostrą nawracającą dną guzkową.
<p>Sociedad Espanola de Reumatologia (SER), 2013 (Hiszpania)</p>	<p>W terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego zaleca się stosowanie allopurinolu i febuksostatu w celu sprowadzenia poziomu kwasu moczowego w surowicy do wartości <6mg/dl oraz monitorowanie możliwych chorób współistniejących i toksyczności leków.</p>
<p>Italian Society of Rheumatology (ISR), 2013 (Włochy)</p>	<p>Autorzy opierają się na wytycznych EULAR</p>
<p>National Health Service (NHS), 2012 Anglia</p>	<p>Terapia obniżająca stężenie moczanu jest wskazana u pacjenta z klinicznymi objawami hiperurykემii; należy ją rozpocząć w 1-2 tygodniu od ustąpienia objawów zapalenia. Celem leczenia jest obniżenie stężenia kwasu moczowego <0,3 mmol/l. Dawka początkowa allopurinolu to 50-300 mg/dzień. Poziom moczanu powinien być oceniany po 4 tygodniu i jeśli pozostaje na poziomie >0,3 mmol/l, to dawka powinna być zwiększona o 100 mg (dawka może być konsekwentnie podwyższana raz w miesiącu o 100 mg, przy czym nie może przekroczyć 900 mg/dzień). Kolchicyna 0,5 mg jest podawana przez 6-12 miesięcy po rozpoczęciu terapii allopurinolem w celu zmniejszenia liczby ostrych ataków dny. Sulfipirazon, febuksostat lub benzbromaron stanowią alternatywę dla allopurinolu.</p>
<p>Revising Committee of Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism (CJSGNAM), 2012 Japonia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Farmakoterapia (allopurinol, benzbromaron) jest wskazana w przypadku gdy dochodzi do nagłego dnawego zapalenia stawów lub zdiagnozowano guzki dnawe; zaleca się utrzymywanie poziomu kwasu moczowego w surowicy na poziomie <6 mg/dl. W przypadku bezobjawowej hiperurykემii, farmakoterapię należy zastosować przy poziomie kwasu moczowego w surowicy na poziomie $\geq 8,0$ mg/dl, przy czym należy zachować szczególną ostrożność. 2. U pacjentów z dną moczanową i jednoczesnym uszkodzeniem nerek lub kamicią nerkową allopurinol podaje się w celu obniżenia stężenia kwasu moczowego. 3. Niezależnie od komplikacji związanych z uszkodzeniem nerek, podawanie allopurinolu i benzbromaronu w mniejszych dawkach jest skuteczne. W przypadku pogorszenia się czynności nerek, należy obniżyć dawkę allopurinolu. 4. Allopurinol jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu hiperurykემii z towarzyszącą kamicią dróg moczowych.
<p>British Society for Rheumatology (BSR), 2007 (Wielka Brytania)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poziom kwasu moczowego powinien być utrzymywany < 300 μmol/l; 2. W przypadku niepowikłanej dny moczanowej zaleca się farmakologiczne obniżanie poziomu kwasu moczowego (warunkiem są ≥ 2 ataki dny w ciągu jednego roku). Farmakoterapia obniżająca poziom kwasu moczowego rekomendowana jest także u pacjentów z guzkami dnawymi, niewydolnością nerek, kamieniami moczowymi i dną moczanową oraz w przypadku chorych, u których kontynuowana jest terapia diuretykami. 3. Długoterminowa terapia nawracającej, niepowikłanej dny moczanowej powinna być prowadzona z wykorzystaniem allopurinolu w dawce początkowej 50-100 mg/dzień, zwiększanej o 50-100 mg co kilka tygodni, skorygowanej o funkcję nerek, aż do osiągnięcia celu terapeutycznego (poziom kwasu moczowego w surowicy < 300 μmol/l); dawka jednak nie może być większa niż 900 mg.

Większość wytycznych (IOZ 2015, EULAR 2014, 3eI 2014, BPACNZ 2013, ISR 2013 i NHS 2012) w pierwszej linii terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego rekomenduje allopurinol, zaś w ramach terapii alternatywnej - febeksostat i/lub preparaty diuretyczne (benzbromaron, probenecyd, sulfinpirazon). Jedynie amerykańskie wytyczne ACR 2012 oraz hiszpańskie SER 2013 równoważnie rekomendują allopurinol i febeksostat. Z kolei wytyczne japońskie CJSNAM 2012 i brytyjskie BSR 2007 w ramach farmakoterapii przewlekłej hiperurykემii wymieniają jedynie allopurinol i nie odnoszą się do febeksostatu.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – hiperurykemia w TLS

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>UpToDate, 2015</p>	<p><u>Profilaktyka</u></p> <ol style="list-style-type: none"> U wszystkich pacjentów z grupy wysokiego i średniego ryzyka TLS zaleca się energiczne nawadnianie (2-3 l/m³/dzień) do osiągnięcia wydalania moczu na poziomie min. 80-100 ml/m² Brakuje dowodów wskazujących na to, że alkalizacja moczu jest korzystna. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia TLS (w szczególności osoby z zaburzeniami czynności nerek lub serca)- bardziej wskazane jest podawanie rasburykazy, niż allopurinolu. Terapia allopurinolem może być rozpoczęta jeśli poziom kwasu moczowego spadnie do właściwego poziomu. Pacjenci z grupy średniego ryzyka wystąpienia TLS – bardziej wskazane jest podawanie allopurinolu niż rasburykazy w przypadku gdy poziom kwasu moczowego w surowicy przed rozpoczęciem leczenia jest pon. 8 mg/dl. W tym układzie podanie pojedynczej dawki rasburykazy może stanowić odpowiednią alternatywę. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia poziom kwasu moczowego wynosi ≥ 8 mg/dl wskazana jest bardziej terapia rasburykazą niż allopurinolem. Pacjenci z grupy niskiego ryzyka wystąpienia TLS – bardziej od profilaktyki rekomendowane jest podejście: „obserwuj i czekaj” z nawadnianiem i uważnym monitorowaniem stanu pacjenta. <p><u>Leczenie</u></p> <p>Pacjenci, u których podczas terapii pojawi się TLS powinni otrzymać intensywną opiekę pielęgniarską z nieprzerwanym monitorowaniem funkcji serca, pomiarem elektrolitów, kreatyniny i kwasu moczowego raz na 4-6 godzin. Skuteczne leczenie polega na (1) jednoczesnym leczeniu zaburzeń elektrolitycznych i/lub ostrego uszkodzenia nerek, (2) stosowaniu rasburykazy (jeśli wcześniej nie była podawana), (3) próbie wypłukania zalegających kryształów kwasu moczowego poprzez zastosowanie diuretyków pęłowych i nawadniania oraz (4) wdrożeniu terapii nerkozastępczej.</p>
<p>National Health Service (NHS), 2015 Anglia</p>	<p><u>Profilaktyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa wysokiego ryzyka wystąpienia TLS: (1) nawadnianie (3l/m²/dzień) w celu utrzymania wydalania moczu pow. 100 ml/m²/godzinę; (2) rasburykaza; (3) monitorowanie TLS; (4) rozważenie opóźnienia chemioterapii o 24-48 godzin. Grupa średniego ryzyka wystąpienia TLS: (1) nawadnianie (3l/m²/dzień) w celu utrzymania wydalania moczu pow. 100 ml/m²/godzinę; (2) allopurinol (do 600 mg/dzień z dostosowaniem dawki do czynności nerek); (3) monitorowanie TLS. Grupa niskiego ryzyka wystąpienia TLS: (1) allopurinol (zwykle 300 mg z dostosowaniem dawki do czynności nerek). <p><u>Leczenie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Energiczne nawadnianie chorego (3l/m²/dzień); Redukcja wysokiego poziomu potasu (zgodnie z lokalnymi wytycznymi); Zastosowanie rasburykazy (należy przerwać leczenie allopurinolem); Unikanie redukcji poziomu wapnia gdy poziom fosforanów jest wysoki; Umiarkowana bezobjawowa hiperfosfatemia może być początkowo leczona poprzez utrzymywanie odpowiedniego nawadniania i stosowanie preparatu Aludrox (wiązanie fosforanów) Nie zaleca się alkalizacji moczu.
<p>BCSH 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Profilaktyka:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego kwalifikowani do chemioterapii powinni mieć ocenę ryzyka wystąpienia TLS; W przypadku pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia TLS rekomendowana jest ocena sytuacji klinicznej i monitorowanie stanu chorego, w tym jego parametrów laboratoryjnych w celu

	<p>rozważenia konieczności wdrożenia intensywnego nawadniania dożylnego lub wprowadzenia leczenia allopurinolem;</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Pacjenci z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia TLS powinni być poddawani profilaktyce allopurinolem do 7 dni w połączeniu z nawadnianiem; istnieje możliwość przedłużenia profilaktyki do momentu aż ustąpią czynniki sprzyjające pojawieniu się TLS; 4. U pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS zalecane jest właściwe nawodnienie i podawanie rasburykazy. Przeciwwskazaniem do stosowania rasburykazy jest niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD); w takim przypadku należy stosować allopurinol w połączeniu z nawadnianiem i monitorować stan pacjentów; 5. U większości pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS, u których nie stwierdzono jawnej lub utajonej postaci TLS, można zapobiec późniejszemu wystąpieniu TLS poprzez przyjęcie pojedynczej, 3 mg, dawki rasburykazy, następnie zaleca się obserwację parametrów biochemicznych i klinicznych; w razie potrzeby należy podać kolejną dawkę rasburykazy; 6. W profilaktyce/leczeniu TLS z użyciem rasburykazy nie zaleca się stosowania allopurinolu, który może zmniejszać skuteczność terapii rasburykazą; 7. W profilaktyce TLS nie zaleca się alkalizacji moczu. <p>Leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proces leczenia pacjentów z TLS powinien opierać się na ścisłej współpracy między różnymi specjalistami: hematologami, nefrologami oraz lekarzami pracującymi na OIOM-ie. 2. Leczenie pacjentów powinno odbywać się w ośrodkach, w których istnieje możliwość prowadzenia nadzoru w warunkach OIOM-u; 3. Allopurinol nie jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu TLS; z wyjątkiem populacji pacjentów, u których stwierdzono niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. 4. Zaleca się leczenie rasburykazą (przy braku przeciwwskazań) w dawce 0,2 mg/kg mc./dobę; o długości leczenia decyduje odpowiedź kliniczna; 5. W przypadku stwierdzenia hipokalcemii, hiperkaliemii, hiperfosfatemii, hiperurykemii lub przewodnienia rekomendowana jest dializoterapia. Dializoterapię kontynuuje się do momentu stabilizacji funkcji nerek, ustąpienia ciężkich zaburzeń elektrolitowych oraz uregulowania ilości oddawanego moczu; dializa otrzewnowa nie jest rekomendowana; 6. W celu utrzymania ilości wydalanego moczu powyżej 100 ml/m² powierzchni ciała/godzinę zaleca się podawanie roztworu izotonicznego.
<p>MD Anderson Cancer Center (MACC), 2013 USA</p>	<p><u>Profilaktyka:</u></p> <p>Grupa wysokiego ryzyka wystąpienia TLS: (1) zwiększyć nawadnianie i utrzymywać wydalanie moczu; (2) zastosowanie 1 dawki rasburykazy i powtarzać tylko jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</p> <p>Grupa średniego ryzyka wystąpienia TLS: (1) odpowiednie nawadnianie i allopurinol (100-300 mg/8 godzin, maks 800 mg/dzień); (2) jeśli rozwinie się hiperurykemia (stężenie kwasu moczowego powyżej 7,5 mg/dl) to należy zastosować rasburykazę.</p> <p>Grupa niskiego ryzyka wystąpienia TLS: (1) obserwacja, normalne nawadnianie.</p>
<p>American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2008 USA</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku wysokiego wyjściowego poziomu kwasu moczowego lub wysokiego ryzyka jego wzrostu zalecane jest podawanie rasburykazy. 2. U chorych z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia TLS i stężeniem kwasu moczowego < 8 mg/dl rekomendowane jest stosowanie allopurinolu. 3. W sytuacji gdy ryzyko TLS jest małe zalecana się jedynie obserwacja pacjenta. 4. Rekomendowane jest intensywne nawadnianie chorego na 1–2 doby przed rozpoczęciem chemioterapii (2,5–3 litrów płynów/m²/dobę, utrzymanie diurezy godzinowej 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 pętlowy. 5. Nie zaleca się alkalizacji moczu, zwłaszcza przy hiperfosfatemii.
<p>Italian Society of Hematology (ISH), 2008 (Włochy)</p>	<p><u>Profilaktyka:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecana u wszystkich pacjentów pediatrycznych i dorosłych z nowotworami krwi poddawanych chemioterapii; 2. Pacjentom z grupy niskiego ryzyka zaleca się doustne podawanie allopurinolu, nawadnianie i alkalizację moczu; 3. Pacjentom z grupy wysokiego ryzyka zaleca się podawanie rasburykazy i nawadnianie w warunkach szpitalnych. Pod koniec terapii rasburykazą, pacjenci powinni rozpocząć leczenie allopurinolem. Stosowanie rasburykazy w niskiej dawce w ramach profilaktyki TLS jest w dalszym ciągu poddawana ocenie. W celu uniknięcia agregacji kasantyny i brak substratu dla rasburykazy, nie zaleca się jednoczesnego podawania allopurinolu.

	<ol style="list-style-type: none">4. Allopurinol powinien być podawany doustnie w dawce 100 mg/m² 3 razy dziennie (maks 800 mg/dzień).5. W przypadku przeciwwskazań do stosowania rasburykazy, pacjenci powinni być leczeni poprzez stosowanie allopurinolu, nawadnianie i alkalizację moczu. <p><u>Leczenie:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Nawadnianie i rasburykazę należy stosować u wszystkich pacjentów z klinicznymi objawami TLS.2. Wydalanie moczu należy utrzymywać na poziomie min. 100 ml/godzinę (możliwe stosowanie diuretyków pętlowych)3. W przypadku przeciwwskazań do stosowania rasburykazy należy postępować tak jak przy profilaktyce.
--	---

W zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono informacji na temat stosowania febuksostatu zarówno w ramach profilaktyki, jak i leczenia przewlekłej hiperurykemii w TLS. Według aktualnych rekomendacji profilaktyka pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia TLS obejmuje intensywne nawadnianie i podawanie rasburykazy (allopurinol można zastosować w przypadku przeciwwskazań do leczenia rasburykazą, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rasburykazy i allopurinolu). Z kolei u osób z umiarkowanym ryzykiem zalecane jest doustne podawanie allopurinolu (maks. 800 mg/dzień) w połączeniu z nawadnianiem, przy czym, jeśli przed rozpoczęciem leczenia poziom kwasu moczowego wynosi ≥ 8 mg/dl, to bardziej wskazana jest terapia rasburykazą niż allopurinolem). Przy niskim ryzyku wystąpienia TLS rekomendowane jest podejście: „obserwuj i czekaj” z nawadnianiem i uważnym monitorowaniem stanu pacjenta. W leczeniu TLS, gdy poziom kwasu moczowego w surowicy utrzymuje się na poziomie $< 7,5-8,0$ mg/dl, rekomendowane jest podawanie allopurinolu, zaś przy wartościach $\geq 7,5-8,0$ zaleca się stosowanie rasburykazy (MACC 2013, UpToDate 2015).

Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. Witold Tlustochowicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii		Prof. Maria Majdan, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii		Dr Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Dna moczanowa	TLS	Dna moczanowa	TLS	Dna moczanowa	TLS
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Allopurinol w dawce 300 – 600 mg/ dobe”	„Nie posiada m wiedzy”	„Allopurinol , leczenie niefarmakologiczne - mało skuteczne”	„allopurinol”	„allopurinol”	„Allopurinol, rasburykaza, forsowana diureza, leczenie nerkozastępcze ”
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	„Allopurinol 300 – 600 mg/dz”	-	„Częściowo może być zastąpione stosowanie allopurinolu zwłaszcza u chorych we wczesnych okresach przewlekłej choroby nerek”	„allopurinol”	„brak”	„brak”
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Allopurinol (milurit), cena zależy od dawki i wynosi 15 – 30 zł miesięcznie	-	„allopurinol”	„allopurinol”	„allopurinol”	„allopurinol”
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Allopurinol”	-	„Obydwie metody obniżania kwasu moczowego przez blokadę oksydazy ksantynowej są skuteczne z tym, że część chorych nie toleruje leczenia allopurinolem ze względu na objawy niepożądane”	„Stosowanie urykazy (peglotykazy, rasburykazy) znacznie droższych i mało dostępnych leków”	„Febuksostat”	„Rasburykaza”

Ekspert	Prof. Witold Tlustochowicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii		Prof. Maria Majdan, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii		Dr Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Dna moczano w a	TLS	Dna moczano w	TLS	Dna moczano w	TLS
Technologie medyczne rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Allopurinol Febuksostat	-	„EULAR 2013 allopurinol, febuksostat, benzbromarone, probenecid”	“Wskazania hematologiczne , onkologiczne”	„Allopurinol”	Pośrednie ryzyko: monitorowanie parametrów laboratoryjnych, intensywne nawadnianie dożylnie, allopurinol. Wystąpienie hiperurykemiai: rasburykaza Wysokie ryzyko: nawodnienie + leczenie rasburykaza

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.08.2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2015.42), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- **Allupol (allopurinol)** we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach tj. (1) w leczeniu pacjentów z objawami pierwotnej lub wtórnej dny uwarunkowanej zwiększeniem stężenia kwasu moczowego/moczanów w surowicy i w moczu; (2) u pacjentów z wtórną hiperurykemią występującą podczas leczenia przeciwnowotworowego cytostatykami i intensywna radioterapią; (3) w leczeniu nawracającej kamicy moczanej, w zespole Lesch-Nyhana
- **Milurit (allopurinol)** we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach tj. w celu zmniejszenia wytwarzania moczanów/kwasu moczowego w chorobach, w których ich odkładanie już nastąpiło (np. dnawe zapalenie stawów, guzki dnawe, kamica nerkowa) lub w stanach klinicznych, w których istnieje takie ryzyko np. leczenie nowotworów potencjalnie prowadzące do ostrej nefropatii moczanej).
- **Fasturtec (rasburykaza)** w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj. leczenie i zapobieganie ostrej hiperurykemiai, w celu zapobiegania ostrej niewydolności nerek, u pacjentów z nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego z dużą całkowitą masą nowotworu i z ryzykiem szybkiego rozpadu lub zmniejszenia masy nowotworu po rozpoczęciu chemioterapii

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać, dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
145.0: Leki stosowane w leczeniu dny - allopurinol							
Allupol, tabl., 100 mg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	5909990109418	5,94	5,94	5,94	ryczałt	3,22
Milurit, tabl., 100 mg	50 tabl.	5909990414819	10,78	10,78	10,78	ryczałt	3,20
Milurit, tabl., 300 mg	30 tabl.	5909990163212	14,90	14,90	14,90	ryczałt	3,20
1048.0: Rasburicasum							
Fasturtec, proszek i rozpuszczalnik do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg/ml	3 fiol. a 1,5 mg (+ 3 amp. rozp.)	5909990943111	692,84	692,84	692,84	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie MZ

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w okresie 2012 – październik 2015 zrefundowano 268 opakowań preparatu Adenuric (febuksostat), kody EAN 5909990761548 i 5909990761562, na łączną kwotę 35 641,26 PLN (56 pacjentów). Jednocześnie nie podano trybu finansowania, w jakim zrefundowano przedmiotowe produkty lecznicze.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej		
allopurinol	<ul style="list-style-type: none"> Wytyczne kliniczne wskazują, że podawanie inhibitorów oksydazy ksantynowej jest pierwszą linią leczenia przewlekłej hiperurykemii w przebiegu dny moczanowej; W warunkach polskiej opieki zdrowotnej preparatem z wyboru w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w dnie moczanowej jest allopurinol; Febuksostat jest zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej jako alternatywa dla allopurinolu we wszystkich przypadkach jego nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie tym produktem; Allopurinol jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. 	wybór zasadny – komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych i jest obecnie refundowany
Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza		
allopurinol	<ul style="list-style-type: none"> Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w przewlekłej hiperurykemii 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 zalecają przyjmowanie allopurinolu (w przypadku umiarkowanego TLS) i rasbirykazy (w przypadku wysokiego ryzyka TLS); Allopurinol wprowadzono do refundacji aptecznej, natomiast rasbirykaza jest lekiem wydawanym bezpłatnie w ramach chemioterapii; W analizie zrezygnowano z porównania z rasbirykazą z uwagi na sposób jej refundacji (lecznictwo zamknięte) oraz częściowo inne pozycjonowania w wytycznych klinicznych. 	wybór zasadny – komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych i jest obecnie refundowany

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami rasbirykazę stosuje się w leczeniu i zapobieganiu ostrej hiperurykemii (lek podawany jest raz na dobę w 30 minutowym wlewie dożylnym). Z rekomendacji klinicznych (patrz rozdz. 3.4.1.) wynika, że w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykemii (stężenie kwasu moczowego $\leq 7,5-8$ mg/dl), zarówno w grupie średniego jak i wysokiego ryzyka TLS,

stosowany jest allopurinol (tabletki podawane doustnie). Ponadto wytyczne praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że w zapobieganiu TLS u pacjentów kwalifikowanych do średniego ryzyka wystąpienia TLS nie jest zalecane podawanie rasbirykazy. W świetle powyższych informacji oraz uzasadnienia przedstawionego przez wnioskodawcę, wybór allopurinolu jako komparatora dla febeksostatu we wnioskowanym wskazaniu „zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykemie u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS)” jest zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania febeksuostatu (preparatu Adenuric) w zakresie wszystkich zarejestrowanych wskazań.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla febeksuostatu.	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zdrowych ochotkach 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). 	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	Febeksuostat (dawkowanie zgodnie z ChPL).	Dawka febeksuostatu inna niż zarejestrowana (wszystkie dawki inne niż 80 i 120 mg dziennie).	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Allopurinol.	-	Komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	<p>Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na: <u>przewlekłą hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej</u>: <ol style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl; redukcję poziomu kwasu moczowego w surowicy; zaostżenia dny moczanowej; redukcję liczby guzków dnawych; redukcję wie kości guzków dnawych; <u>hiperurykemia w zespole rozpadu</u> 	-	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p><u>guza:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> zmianę stężenia kwasu moczowego w surowicy; zmianę poziomu kreatyniny w osoczu; odpowiedź kliniczną; częstość występowania jawnego klinicznie TLS; częstość występowania utajonego (laboratoryjnego) TLS. <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo leczenia: <ol style="list-style-type: none"> 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. 		
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją.	<ul style="list-style-type: none"> Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją; badania bez grupy kontrolnej (obserwacyjne); opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania; badania retrospektywne. 	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo

Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Pubmed (Medline), Elsevier i The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 06.08.2015 r. Zakres źródeł przeszukany przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi Agencji i adekwatny do przedmiotu analizy.

W opinii analityków Agencji strategia wyszukiwania jest odpowiednio czuła i została przeprowadzona prawidłowo w zakresie wprowadzonych haseł, sposobu ich łączenia oraz uwzględnionych baz danych Pubmed (Medline), Elsevier (EMBASE), The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination, strony internetowej agencji zrzeszonych w INAHTA, rejestr badań klinicznych - www.clinicaltrials.gov). Nie podano jedynie informacji o przedziale czasowym objętym wyszukiwaniem. W strategii wyszukiwania nie zastosowano żadnych filtrów, przy czym ocenie poddano tylko prace w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie publikacji. W przeprowadzonym przez wnioskodawcę procesie wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków. W przypadku niezgodności między badaczami dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia konsensusu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jedynie wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 28.09.2015 r. Agencja nie zidentyfikowała dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 5 badań porównujących febuksostat z allopurinolem we wskazaniu: przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej (APEX, FACT, CONFIRMS, Huang 2014, Xu 2015), i 1 badanie porównujące febuksostat z allopurinolem (FLORENCE) we wskazaniu: hiperurykemia w zespole rozpadu guza.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PRZEWLEKŁA HIPERURYKEMIA W DNIE MOCZANOWEJ			
APEX Schumacher 2008 Źródło finansowania: Takeda Global Research & Development Center	Typ badania: równoległe; Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (167 ośrodków w USA); Liczba ramion: 5; Randomizacja: tak; Zaślepienie: tak, podwójne zaślepienie; Hipoteza: <i>non-inferiority, superiority</i> ; Okres obserwacji: 28 tyg.; Interwencje: Grupa A: PLC Grupa B: febeksostat 80 mg; Grupa C: febeksostat 120 mg; Grupa D: febeksostat 240 mg; Grupa E: allopurinol 100/300 mg;.	Kryteria włączenia: <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; Liczba pacjentów (randomizowani) Grupa A: 134; Grupa B: 267; Grupa C: 269; Grupa D: 134; Grupa E: 268.	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl w trakcie 3 ostatnich wizyt; Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> 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; zaostrenie dny moczanowej; redukcja liczby guzków dnawych; redukcja wie kości guzków dnawych; zdarzenia niepożądane.
FACT Becker 2005 Źródło finansowania: TAP Pharmaceutical Products	Typ badania: równoległe; Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (112 ośrodków w USA i Kanadzie); Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (167 ośrodków w USA); Liczba ramion: 3; Randomizacja: tak; Zaślepienie: tak, podwójne zaślepienie; Hipoteza: <i>non-inferiority, superiority</i> ; Okres obserwacji: 52 tyg.; Interwencje: Grupa A: febeksostat 80 mg; Grupa B: febeksostat 120 mg; Grupa C: allopurinol 300 mg;	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów ostrej dny moczanowej wg ACR; wyjściowy poziom kwasu moczowego w surowicy $\geq 8,0$ mg/dl; Liczba pacjentów (randomizowani) Grupa A: 257 Grupa B: 251 Grupa C: 254	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl w trakcie 3 ostatnich wizyt; Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl w trakcie wizyty końcowej; redukcja poziomu kwasu moczowego w surowicy; zaostrenie dny moczanowej; redukcja liczby guzków dnawych; redukcja wie kości guzków dnawych; zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CONFIRMS Becker 2010 Źródło finansowania: TAP Pharmaceutical Products, Inc</p>	<p>Typ badania: równoległe; Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (324 ośrodki w USA); Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (112 ośrodków w USA i Kanadzie); Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (167 ośrodków w USA); Liczba ramion: 3; Randomizacja: tak; Zaślepienie: podwójne; Hipoteza: <i>non-inferiority, superiority</i>; Okres obserwacji: 6 mies.; Interwencje: Grupa A: febeksostat 40 mg; Grupa B: febeksostat 80 mg; Grupa C: allopurinol 200/300 mg;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <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); <p><u>Liczba pacjentów</u> (randomizowani) Grupa A: 757; Grupa B: 756; Grupa C: 755.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl w trakcie wizyty końcowej; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zaostrenie dny moczanowej; zdarzenia niepożądane.
<p>Huang 2014 Źródło finansowania: Wanbang Biopharmaceuticals</p>	<p>Typ badania: równoległe Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (14 ośrodków w Chinach); Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (112 ośrodków w USA i Kanadzie); Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (167 ośrodków w USA); Liczba ramion: 3; Randomizacja: tak; Zaślepienie: tak, podwójne zaślepienie; Hipoteza: <i>superiority</i>; Okres obserwacji: 28 tyg.; Interwencje: Grupa A: febeksostat 40 mg; Grupa B: febeksostat 80 mg; Grupa C: allopurinol 300 mg;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></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); <p><u>Liczba pacjentów</u> (randomizowani) Grupa A: 172; Grupa B: 172; Grupa C: 172.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dl w trakcie 3 ostatnich wizyt; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja poziomu kwasu moczowego w surowicy; zaostrenie dny moczanowej; redukcja liczby guzków dnawych; zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Xu 2015 Źródło finansowania: Qingdao Shengbang Pharmaceutical Corporation</p>	<p>Typ badania: równoległe Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (13 ośrodków w Chinach); Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (112 ośrodków w USA i Kanadzie); Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (167 ośrodków w USA); Liczba ramion: 3; Randomizacja: tak; Zaslepienie: tak, podwójne zaslepienie; Hipoteza: <i>superiority</i>; Okres obserwacji: 24 tyg.; Interwencje: Grupa A: febeksostat 40 mg; Grupa B: febeksostat 80 mg; Grupa C: allopurinol 300 mg;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></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 $\geq 480 \mu\text{mol/L}$; prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 135 \mu\text{mol/L}$ [1,5 mg/dl]; brak zaostrzeń dny moczanowej w trakcie 2 tygodni poprzedzających badanie oraz w trakcie 2 tygodni etapu wstępnego badania; <p><u>Liczba pacjentów</u> (randomizowani) Grupa A: 168; Grupa B: 168; Grupa C: 168.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy $<6,0 \text{ mg/dl}$ w trakcie wizyty końcowej; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja poziomu kwasu moczowego w surowicy; zaostrzenie dny moczanowej; zdarzenia niepożądane.
PRZEWLEKŁA HIPERURYKEMIA W TLS			
<p>FLORENCE Spina 2015 Źródło finansowania: Menarini Ricerche SpA</p>	<p>Typ badania: równoległe Liczba ośrodków: wieloośrodkowe; Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (112 ośrodków w USA i Kanadzie); Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (167 ośrodków w USA); Liczba ramion: 2; Randomizacja: tak; Zaslepienie: tak podwójne zaslepienie; Hipoteza: <i>superiority</i>; Okres obserwacji: 7 dni; Interwencje: Grupa A: febeksostat 120 mg; Grupa B: allopurinol 200/300/600 mg;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></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 $< 10,0 \text{ mg/dl}$; 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 rasburykaza; <p><u>Liczba pacjentów</u> (randomizowani) Grupa A: 173; Grupa B: 173.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia kwasu moczowego; zmiana poziomu kreatyniny w osoczu; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania jawnego TLS; częstość występowania utajonego (laboratoryjnego) TLS; odpowiedź kliniczna; zdarzenia niepożądane.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksach 4-8 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.2.1.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Wszystkie badania pierwotne włączone do analizy głównej, tj. APEX, FACT, CONFIRMS, Huang 2014, Xu 2015 to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badania, przeprowadzone w układzie grup równoległych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo febeksuostatu w porównaniu z allopurinolem w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w dnie moczanowej. Ze względu na brak szczegółowego opisu metody zaślepienia **próbom klinicznym FACT, CONFIRMS, Huang 2014 i Xu 2015 wnioskodawca przyznał 4/5 pkt w skali Jaadad (wysoka jakość dowodów)**. Natomiast **badanie APEX oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad (umiarkowana jakość dowodów)**, co wynikało z braku szczegółowego opisu metody zaślepienia i randomizacji (badanie przedstawiono jako randomizowane i podwójnie zaślepienie). Populacje włączone do badań APEX, FACT, CONFIRMS, HUANG i Xu liczą odpowiednio 1072, 762, 2269, 516 i 168 pacjentów; badane grupy są zbilansowane pod względem liczebności poszczególnych ramion (wyraźnie mniejszą liczebność względem pozostałych ramion stwierdzono jedynie dla interwencji PLC i febeksuostat 240 mg w próbie klinicznej APEX). W badaniach APEX i FACT i CONFIRMS testowano zarówno hipotezę *non-inferiority* jak i *superiority*. Hipotezę *non-inferiority* uznawano jeśli dolny limit 97,5% (APEX, FACT) lub 5% (CONFIRMS) przedziału ufności dla różnicy w odsetkach odpowiedzi był większy niż 10%. Każda dawka febeksuostatu, w przypadku której wykazano, że jest nie gorsza od allopurinolu testowano na wyższość (hipoteza *superiority*) wobec allopurinolu za pomocą testu Fishera (FACT, CONFIRMS) lub CMH (APEX). Hipotezę *superiority* w przypadku porównania febeksuostatu 80 mg z allopurinolem testowano również w próbach klinicznych Huang 2014 i Xu 2015. Informację o zastosowanej analizie ITT przedstawiono w badaniach APEX, CONFIRMS (miTT) i Xu 2015.

Przewlekła hiperurykemia w TLS

Do analizy głównej włączono randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w układzie grup równoległych badanie FLORENCE, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo febeksuostatu w porównaniu z allopurinolem w zapobieganiu i leczeniu hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TLS. W próbie klinicznej FLORENCE nie zawarto szczegółowych opisów metod randomizacji i zaślepienia. **Z uwagi na powyższe wnioskodawca przyznał badaniu FLORENCE 3/5 pkt w skali Jadad (umiarkowana jakość dowodów)**. Do badania włączono 346 pacjentów (173 uczestników w każdym ramieniu). W omawianej próbie klinicznej testowano hipotezę *superiority* uznawaną, jeśli dolny limit 97,5% przedziału ufności dla różnicy w odsetkach odpowiedzi był większy niż 0%; zastosowano również wiarygodną dla tego typu badań analizę ITT.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Badania Huang 2014 i Xu 2015 obejmowały populację chińską, która ma inny metabolizm analizowanych leków niż populacja pacjentów rasy kaukaskiej. 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.
- 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.

Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

- Brak w badaniach porównania febeksostatu z allopurinolem stosowanym w dawkach wyższych niż standardowe.

Uwaga Agencji

Na fakt, że w badaniach włączonych do analizy głównej febeksostat porównywano z allopurinolem stosowanym w dawkach potencjalnie suboptymalnych (pacjenci z prawidłową funkcją nerek – 300 mg/dzień; pacjenci z niewydolnością nerek – 100-200 mg) wskazują aktualne europejskie wytyczne 3el 2014, zgodnie z którymi stopniowe zwiększanie dawki allopurinolu w zakresie 300-600 mg jest skuteczne w obniżaniu poziomu kwasu moczowego w surowicy. Według rekomendacji amerykańskich ACR 2012 dawkę febeksostatu można podnosić powyżej 300 mg/dzień nawet u osób z zaburzoną czynnością nerek, o ile towarzyszy temu odpowiednia edukacja pacjenta i monitorowanie w kierunku toksyczności leku. Powyższe zdanie podziela w swojej opinii Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii - prof. Tlustochowicz. Według eksperta, standardowa dawka dla allopurinolu w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w przebiegu dny moczanowej to 300 – 600 mg/dobę. Zgodnie z ChPL Milurit maksymalna dawka allopurinolu może wynosić nawet 800 mg. Biorąc pod uwagę powyższe, w badaniach włączonych do analizy klinicznej zastosowano raczej początkowe dawki allopurinolu (100/200/300 mg), niż, jak wskazuje wnioskodawca, dawki standardowe. Z drugiej strony, jak wynika z raportu IOZ 2015, w Polsce blisko dwie trzecie (63%) pacjentów otrzymuje dawkę od 100 do 200 mg na dobę, nieco ponad jedna trzecia (36%) dawkę od 300 do 500 mg na dobę, a 2% dawkę 600 mg na dobę lub większą. Autorzy raportu twierdzą, że reumatolodzy stosują relatywnie niskie dawki leku, co minimalizuje prawdopodobieństwo działań niepożądanych, ale jednocześnie poważnie ogranicza skuteczność leczenia.

- Brak w badaniach populacji po nieskutecznym leczeniu allopurinolem lub z przeciwwskazaniami do leczenia allopurinolem.
- Brak w badaniach interwencji febeksostat w dawce 120 mg/dobę stosowanej zgodnie z charakterystyką produktu tj. w populacji nieskutecznie leczonej dawką 80 mg/dobę.
- 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.
- 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 TLS

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

- Do badania APEX, CONFIRMS, Huang 2014 i Xu 2015 nie włączano pacjentów z dysfunkcją wątroby z poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginowej >1,5 razy powyżej górnej granicy normy. W przypadku badania FACT kryteria selekcji wykluczają pacjentów z aktywną chorobą lub dysfunkcją wątroby. Według ChPL Adenuric „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. Z powyższej informacji wynika, iż stwierdzone zaburzenia w testach czynnościowych wątroby nie stanowią przeciwwskazania do stosowania febuksostatu. Ponadto w próbie APEX i CONFIRMS nie podano szczegółowego opisu stanów medycznych, które według badaczy dyskwalifikowały pacjentów do udziału w badaniu. Biorąc pod uwagę powyższe, można mieć wątpliwości czy profil bezpieczeństwa febuksostatu (w szczególności jego wpływ na stan czynnościowy wątroby u osób z dysfunkcją wątroby) wynikający z powyższych badań można swobodnie odnosić do populacji, która w rzeczywistych warunkach będzie otrzymywać wnioskowaną interwencję.
- Do badania APEX włączano pacjentów z maksymalnym poziomem kreatyniny 2,0 mg/dl (klirens kreatyniny ~45 ml/min), do próby FACT, Huang 2014 i Xu 2015 nie kwalifikowano pacjentów z poziomem kreatyniny w surowicy powyżej 1,5 mg/dl (klirens kreatyniny ~60 ml/min), kryterium wykluczenia z badania CONFIRMS był klirens kreatyniny <30 ml/min. Według rekomendacji amerykańskich ACR 2012 dawkę allopurinolu można podnosić powyżej 300 mg/dzień nawet u osób z zaburzoną czynnością nerek, o ile towarzyszy temu odpowiednia edukacja pacjenta i monitorowanie w kierunku toksyczności leku. Biorąc pod uwagę powyższe, należy rozważyć czy stosowanie niskich dawek allopurinolu (100/200 mg) w badanej populacji z zaburzeniami nerek przez cały okres leczenia było w pełni zasadne, i czy nie wpłynęło negatywnie na ogólną skuteczność terapeutyczną komparatora.
- Aktualne wytyczne praktyki klinicznej rekomendują podejście polegające na rozpoczęciu terapii z użyciem niskich dawek allopurinolu i ich stopniowe zwiększanie (np. o 50-100 mg raz w miesiącu). We wszystkich włączonych badaniach stosowano stałe dawki allopurinolu, co może zaniżyć skuteczność komparatora.
- Duża liczba pacjentów otrzymująca stałą niższą dawkę allopurinolu - 200 mg w badaniu CONFIRMS (145 pacjentów, co stanowi ok 19% w ramieniu allopurinolu).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Brak jest badań dokumentujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów we wnioskowanych wskazaniach.

Przedstawione w niniejszym rozdziale wyniki analizy skuteczności nie wykazały znamiennej różnicy między febeksostatem zarówno w dawce 80, jak i 120 mg, a komparatorem (allopurinol) w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych (według wytycznych European Network for Health Technology Assessment – EUnetHTA 2013), tj. redukcji liczby guzków dnawych, redukcji wielkości guzków dnawych, częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej (z wyjątkiem punktu końcowego „częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni badania”, dla którego odnotowano istotną różnicę na niekorzyść febeksostatu w dawce 120 mg) oraz częstości występowania jawnego/utajonego TLS. Natomiast statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem stwierdzono w zakresie surogatowych punktów końcowych bezpośrednio związanych z celem terapii - odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dzień oraz zmiany stężenia kwasu moczowego (pierwszorzędowy punkt końcowy).

W interpretacji wyników niniejszej analizy klinicznej należy uwzględnić fakt, iż w przypadku dny moczanowej febeksostat w dawkach terapeutycznych porównywano z allopurinolem w dawkach suboptymalnych, tj. 100-300 mg (w zależności od czynności nerek). Według aktualnych wytycznych praktyki klinicznej optymalna dawka febeksostatu to 300-600 mg/dobę. Zgodnie z otrzymaną przez Agencję opinią KK w dziedzinie reumatologii, prof. W. Tłustochowicz, w Polsce w podanym wskazaniu allopurinol stosowany jest w dawce 300-600 mg/dobę, a febeksostat jest klinicznie równoważny z allopurinolem, przy założeniu, że oba leki są stosowane w równoważnych dawkach.

Dobowe dawki allopurinolu w badaniach włączonych do analizy:

APEX – 100/300 mg

FACT – 300 mg

CONFIRMS - 200/300 mg

Huang 2014 – 300 mg

Xu 2015 – 300 mg

FLORENCE - 200/300/600 mg

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej – febeksostat w dawce 80 mg

Skuteczność febeksostatu w dawce 80 mg w porównaniu z allopurinolem w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w dniu moczanowej oceniano w 4 badaniach RCT: APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015. Wyniki analizy skuteczności w zakresie zmiennych dychotomicznych oraz ciągłych zamieszczono poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności (zmienne dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		Febuksostat	Allopurinol	
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl	APEX	126/262 (48,1)	60/268 (22,4)	3,21 (2,21; 4,68)
	FACT	136/255 (53,3)	53/251 (21,1)	4,27 (2,89; 6,31)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		Febuksostat	Allopurinol	
w ciągu ostatnich 3 miesięcy	Huang 2014	77/172 (44,8)	41/172 (23,8)	2,59 (1,63; 4,11)
	Xu 2015*	53/158 (33,5)	27/159 (17,0)	2,47 (1,45; 4,19)
	Metaanaliza (fixed effect)			3,20 (2,59; 3,96)
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu	APEX	122/161 (75,8)	85/208 (40,9)	4,53 (2,87; 7,13)
	FACT	72/186 (38,7)	42/199 (21,1)	2,36 (1,50; 3,70)
	Metaanaliza (random effect)			3,27 (1,73; 6,18)
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu	FACT	129/159 (81,1)	70/178 (39,3)	6,63 (4,03; 10,92)
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty	APEX	183/253 (72,3)	102/263 (38,8)	4,13 (2,85; 5,98)
	CONFIRMS	507/756 (67,1)	318/755 (42,1)	2,80 (2,27; 3,45)
	FACT	185/249 (74,3)	88/242 (36,4)	5,06 (3,44; 7,45)
	Xu 2015*	93/158 (58,9)	55/159 (34,6)	2,71 (1,72; 4,27)
	Metaanaliza (random effect)			3,51 (2,60; 4,73)
Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni	APEX**	73/262 (27,9)	61/268 (22,8)	1,31 (0,88; 1,94)
	FACT	55/255 (21,6)	52/251 (20,7)	1,05 (0,69; 1,61)
	Metaanaliza (fixed effect)			1,19 (0,89; 1,58)
Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii	APEX**	55/223 (24,7)	46/237 (19,4)	1,36 (0,87; 2,12)
	FACT	147/228 (64,5)	150/234 (64,1)	1,02 (0,69; 1,49)
	Huang 2014	7/172 (4,1)	16/172 (9,3)	0,41 (0,17; 1,03)
	Metaanaliza (random effect) ^a			0,96 (0,58; 1,57)
	Metaanaliza (fixed effect) ^b			1,15 (0,86; 1,53)

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

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

^aMetaanaliza z uwzględnieniem publikacji Huang 2014.

^bMetaanaliza bez uwzględnienia publikacji Huang 2014

Przedstawione powyżej dane świadczą o znamiennej statystycznie różnicy między porównywanymi interwencjami w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/d. We wszystkich 4 RCT włączonych do przeglądu (APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015) zastosowanie febeksostatu w dawce 80 mg wiązało się z większym odsetkiem pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w porównaniu do leczenia allopurinolem. W zakresie omawianego punktu końcowego istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano dla wszystkich punktów czasowych, tj. w ciągu ostatnich 3 miesięcy i podczas ostatniej wizyty (APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015) oraz w 28 tygodniu (APEX, FACT) i 52 tygodniu (FACT). Metaanalizy wszystkich 4 prób RCT wykazały istotnie statystycznie większe odsetki pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl zarówno w ciągu ostatnich 3 miesięcy, jak i podczas ostatniej wizyty w grupie febeksostatu niż w grupie allopurinolu. Podobnie, metaanaliza badań APEX i FACT wskazała na znamiennej statystycznie różnicę w odsetku pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu na korzyść wnioskowanego leku.

Wyniki badań APEX, FACT i/lub Huang 2014 oraz ich metaanalizy nie wykazały znamienych statystycznie różnic między porównywanymi technologiami w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni oraz częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych istotną statystycznie przewagę interwencji nad komparatorem stwierdzono tylko w przypadku zmiany poziomu kwasu moczowego w surowicy. Szczegółowe dane na temat drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabelach 17 i 18.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – zmiana w poziomie kwasu moczowego w surowicy (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		WMD (95% CI)
		Febuksostat	Allopurinol	
Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy [%] pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu	APEX*	-47,6 (15,86)	-34,4 (14,21)	-13,20 (-16,32; -10,08)
	FACT**	-46,3 (15,76)	-34,8 (12,92)	-11,50 (-14,39; -8,61)
	Metaanaliza (fixed effect)			-12,29 (-14,41; -10,17)
Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy [%] pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty	APEX*	-45,2 (18,16)	-33,7 (14,75)	-11,50 (-14,36; -8,64)
	FACT	-44,73 (19,1)	-32,99 (15,33)	-11,74 (-14,80; -8,68)
	Metaanaliza (fixed effect)			-11,61 (-13,70; -9,52)
Zmiana bezwzględna poziomu kwasu moczowego w surowicy [mg/dl] pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty	Huang 2014***	-4,17 (2,07)	-3,25 (2,07)	-0,92 (-1,36; -0,48)
	Xu 2015	-3,63 (2,31)	-2,86 (2,23)	-0,77 (-1,27; -0,27)
	Metaanaliza (fixed effect)			-0,85 (-1,18; -0,53)

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

**Całkowity brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji

*** 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.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – zmiana liczby i wielkości guzków dnawych (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	Mediana (SD)	
		Febuksostat	Allopurinol
Zmiana liczby guzków dnawych	APEX	28. tydzień*	0
		ostatnia wizyta*	0
	FACT	28. tydzień*	0
		ostatnia wizyta*	0
	Huang 2014	28. tydzień	-0,28 (1,14)**
Zmiana wielkości guzków dnawych [%]	APEX	28. tydzień*	-45,6
		ostatnia wizyta*	-33,8
	FACT	28. tydzień*	-29,5
		52. tydzień	-83
		ostatnia wizyta*	-51,7

*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.

We wszystkich 4 badaniach RCT oceniana interwencja w porównaniu z komparatorem przyczyniła się do znamiennej większej redukcji poziomu kwasu moczowego. Wyniki oraz metaanaliza prób klinicznych APEX i FACT wykazała istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do procentowej zmiany poziomu kwasu moczowego w surowicy zarówno pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu, jak i pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty. Wyniki badań Huang 2014 i Xu 2015 oraz ich metaanaliza wskazały na istotne statystycznie różnice na korzyść febeksostatu w odniesieniu do zmiany bezwzględnej poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty.

Brak istotnych różnic między porównywanymi technologiami stwierdzono w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych: zmiany liczby guzków dnawych, zmiany wielkości guzków dnawych.

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej – febeksostat w dawce 120 mg/ml

Skuteczność febeksostatu w dawce 120 mg w porównaniu z allopurinolem w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w dniu moczanowej oceniano w 2 badaniach RCT: APEX i FACT. Wyniki analizy skuteczności w zakresie zmiennych dychotomicznych oraz ciągłych zamieszczono poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności (zmienne dychotomiczne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		Febuksostat	Allopurinol	
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy	APEX	175/269 (65,1)	60/268 (22,4)	6,45 (4,41; 9,45)
	FACT	154/250 (61,6)	53/251 (21,1)	5,99 (4,03; 8,90)
	Metaanaliza (fixed effect)			6,23 (4,73; 8,20)
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu	APEX	163/188 (86,7)	85/208 (40,9)	9,43 (5,70; 15,61)
	FACT	82/159 (51,6)	42/199 (21,1)	3,98 (2,51; 6,31)
	Metaanaliza (random effect)			6,09 (2,61; 14,20)
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu	FACT	119/145 (82,1)	70/178 (39,3)	7,06 (4,20; 11,88)
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty	APEX	209/265 (78,9)	102/263 (38,8)	5,89 (4,01; 8,66)
	FACT	193 (79,8)	88/242 (36,4)	6,89 (4,58; 10,37)
	Metaanaliza (fixed effect)			6,34 (4,79; 8,40)
Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni	APEX	97/269 (36,1)	61/268 (22,8)	1,91 (1,31; 2,80)
	FACT	90/250 (36,0)	52/251 (20,7)	2,15 (1,44; 3,21)
	Metaanaliza (fixed effect)			2,02 (1,54; 2,66)
Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii	APEX*	54/240 (22,5)	46/237 (19,4)	1,21 (0,77; 1,88)
	FACT	150/215 (69,8)	150/234 (64,1)	1,29 (0,87; 1,92)
	Metaanaliza (random effect) ^a			1,25 (0,93; 1,68)

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

Podobnie jak w przypadku niższej dawki febeksostatu, oceniany lek w dawce 120 mg wykazuje wyższą korzyść nad komparatorem w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl. Wyniki obu włączonych do analizy badań, APEX i FACT, oraz ich metaanaliza, wskazują na znamienne statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych febeksostatem w porównaniu do terapii allopurinolem w odniesieniu do odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl we wszystkich ocenianych punktach czasowych, tj. w ciągu ostatnich 3 miesięcy, w trakcie pierwszych 8 tygodni, w trakcie pierwszych 28 tygodni, od 9 tygodnia do końca terapii oraz podczas ostatniej wizyty. Dodatkowo w badaniu FACT istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem odnotowano w przypadku odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu terapii.

Jak wskazują wyniki badań APEX i FACT oraz ich metaanaliza, w ramieniu pacjentów stosujących febeksostat w dawce 120 mg odnotowano znamienne statystycznie większą częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni terapii w odniesieniu do grupy pacjentów leczonych allopurinolem, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – zmiana w poziomie kwasu moczowego w surowicy (zmiennie ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		WMD (95% CI)
		Febuksostat	Allopurinol	
Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy [%] pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu	APEX*	-54,9 (14,97)	-34,4 (14,21)	-20,50 (-23,38; -17,62)
	FACT**	-53,5 (18,2)	-34,8 (12,92)	-18,70 (-22,05; -15,35)
	Metaanaliza (fixed effect)			-19,73 (-21,92; -17,55)
Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy [%] pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty	APEX*	-51,9 (17,99)	-33,7 (14,75)	-18,20 (-21,01; -15,39)
	FACT	-51,52 (19,91)	-32,99 (15,33)	-18,53 (-21,70; -15,36)
	Metaanaliza (fixed effect)			-18,35 (-20,44; -16,25)

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

**Całkowity brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji.

W próbach klinicznych APEX i FACT istotną statystycznie przewagę badanej interwencji nad allopurionolem stwierdzono także w odniesieniu do zmiany poziomu kwasu moczowego w surowicy. Zastosowanie febuksostatu w dawce 120 mg przyczyniło się do znamiennej redukcji poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu oraz pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty, w porównaniu do terapii allopurionolem. Metaanaliza prób klinicznych APEX i FACT tak samo wskazała na istotną statystycznie przewagę ocenianej technologii nad komparatorem w zakresie zmiany poziomu kwasu moczowego w surowicy zarówno pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu, jak i pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty.

Brak istotnych różnic między porównywanymi technologiami stwierdzono w odniesieniu do zmiany liczby guzków dnawych oraz wielkości guzków dnawych (Tabela 21).

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – zmiana liczby i wielkości guzków dnawych (zmiennie ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie		Mediana (SD)	
			Febuksostat	Allopurinol
Zmiana liczby guzków dnawych	APEX	28. tydzień*	0	0
		ostatnia wizyta*	0	0
	FACT	28. tydzień*	0	0
		52. tydzień	-1	0
		ostatnia wizyta*	0	-39,6
Zmiana wielkości guzków dnawych [%]	APEX	28. tydzień*	-54,2	-31,5
		ostatnia wizyta*	-42,4	-22,6
	FACT	28. tydzień*	-29,5	-28,6
		52. tydzień	-66,0	-50
		ostatnia wizyta*	-43,8	-39,6

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

Przewlekła hiperurykemia w TLS

Do analizy skuteczności febuksostatu w dawce 120 mg w porównaniu z allopurionolem w zapobieganiu i leczeniu hiperurykemii w TLS włączono tylko jedno badanie RCT – FLORENCE. Wyniki analizy skuteczności z próby klinicznej FLORENCE w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (zmiennie ciągłe) zamieszczono w poniższe tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności (zmiennie ciągłe) [FLORENCE]

Punkt końcowy	Średnia (SD)		Różnica (95% CI)
	Febuksostat	Allopurinol	
Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy [mg*h/dl] 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)	514 (225,71)	708 (234,42)	194 (-242,63; -145,37)
Względna zmiana poziomu kreatyniny w osoczu [%] pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu.	-0,83 (26,98)	-4,92 (16,70)	4,09 (-0,65; 8,83)

W zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych przewagę febeksostatu nad komparatorem wykazano w odniesieniu do zmiany poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu terapii (zmiana wyrażona jako średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA₁₋₈)). Zastosowanie badanej interwencji wiązało się z istotnie większą redukcją kwasu moczowego w surowicy w porównaniu do leczenia allopurinolem. Istotnych statystycznie różnic między porównywanymi technologiami nie stwierdzono w przypadku względnej zmiany poziomu kreatyniny w osoczu pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu terapii.

W badaniu FLORENCE wykazano brak znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych: odsetka pacjentów z utajonym (laboratoryjnym) TLS, odsetka pacjentów z jawnym klinicznie TLS oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią kliniczną (wyniki w tabeli poniżej).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności (zmiennie dychotomiczne) [FLORENCE]

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)
	Febuksostat	Allopurinol	
Odsetek pacjentów z utajonym (laboratoryjnym) TLS	14*/173 (8,1)	16*/173 (9,2)	0,86 (0,41; 1,83)
Odsetek pacjentów z jawnym klinicznie TLS	3*/173 (1,7)	2*/173 (1,2)	1,51 (0,25; 9,14)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną**	170*/173 (98,3)	166*/173 (96,0)	2,39 (0,61; 9,40)

*Wartość obliczona na podstawie dostępnych danych procentowych.

**Utrzymywanie stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 7,5 mg/dl pomiędzy 3. a 8. dniem leczenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wynik badań nie wykazały istotnych różnic między febeksostatem i allopurinolem w zakresie raportowanych zgonów.

Przedstawione w niniejszym rozdziale wyniki wskazują na podobny profil bezpieczeństwa porównywanych technologii - dla większości punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Istotnie mniej zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano w grupie febeksostatu 80 mg (metaanaliza 5 RCT) i 120 mg (wynik badania FACT, wynik nieistotny w ramach metaanalizy 2 RCT). Znamienne więcej pacjentów leczonych febeksostatem w dawce 120 mg przerywało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych (wynik badania FACT).

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej – febeksostat w dawce 80 mg/ml

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		Febuksostat	Allopurinol	
Zgony	APEX	0/267 (0,0)	0/268 (0,0)	-
	CONFIRMS	1/756 (0,1)	3/756 (0,4)	0,33 (0,03; 3,20)
	FACT	2/255 (0,8)	0/253 (0,0)	5,00 (0,24; 104,67)
	Huang 2014	0/172 (0,0)	0/172 (0,0)	-
	Xu 2015	0/168 (0,0)	0/168 (0,0)	-
	Metaanaliza (fixed effect)			
Zdarzenia niepożądane ogółem	APEX	181/267 (67,8)	200/268 (74,6)	0,72 (0,49; 1,04)
	CONFIRMS	410/756 (54,2)	433/756 (57,3)	0,88 (0,72; 1,08)
	FACT	205/256 (80,1)	215/253 (85,0)	0,71 (0,45; 1,13)
	Huang 2014	89/172 (51,7)	103/172 (59,9)	0,72 (0,47; 1,10)
	Xu 2015	61/168 (36,3)	54/168 (32,1)	1,20 (0,77; 1,89)
	Metaanaliza (fixed effect)			
Poważne zdarzenia niepożądane	APEX	11/267 (4,1)	7/268 (2,6)	1,60 (0,61; 4,20)
	CONFIRMS	28/756 (3,7)	31/756 (4,1)	0,90 (0,53; 1,51)
	FACT	11/256 (4,3)	19/253 (7,5)	0,55 (0,26; 1,19)
	Huang 2014	1/172 (0,6)	2/172 (1,2)	0,50 (0,04; 5,53)
	Xu 2015	1/168 (0,6)	0/168 (0,0)	3,02 (0,12; 74,61)
	Metaanaliza (fixed effect)			
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	FACT	63/256 (24,6)	57/253 (22,5)	1,12 (0,75; 1,69)
	Huang 2014	58/172 (33,7)	68/172 (39,5)	0,78 (0,50; 1,21)
	Xu 2015	46/168 (27,4)	41/168 (24,4)	1,17 (0,72; 1,90)
	Metaanaliza (fixed effect)			
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	APEX	5/267 (1,9)	1/268 (0,4)	5,10 (0,59; 43,91)
	CONFIRMS	3/756 (0,4)	3/756 (0,4)	1,00 (0,20; 4,97)
	Metaanaliza (fixed effect)			
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	APEX*	21/267 (7,9)	18/268 (6,7)	1,19 (0,62; 2,28)
	CONFIRMS	61/756 (8,1)	64/756 (8,5)	0,95 (0,66; 1,37)
	FACT	16/256 (6,3)	8/253 (3,2)	2,04 (0,86; 4,86)
	Huang 2014	10/172 (5,8)	12/172 (7,0)	0,82 (0,35; 1,96)
	Xu 2015	3/168 (1,8)	3/168 (1,8)	1,00 (0,20; 5,03)
	Metaanaliza (fixed effect)			

*Zdarzenia niepożądane będące pierwszorzędną lub drugorzędną przyczyną przerwania leczenia.

Dane na temat bezpieczeństwa febeksostatu w porównaniu z allopurinolem pochodzące z wszystkich 5 badań RCT włączonych do analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, sercowo naczyniowych zdarzeń niepożądanych, zgonów oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Spośród wykonanych metaanaliz jedynie metaanaliza w badań APEX, CONFIRMS, FACT, Huang 2014 i Xu 2015 wskazała na znamienne

mniejszą liczbę raportowanych zdarzeń niepożądanych ogółem w ramieniu ocenianego leku w porównaniu z ramieniem komparatora.

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej – febeksostat w dawce 120 mg/ml

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		Febuksostat	Allopurinol	
Zgony	APEX	0/269 (0,0)	0/268 (0,0)	-
	FACT	2/250 (0,8)	0/253 (0,0)	5,10 (0,24; 106,78)
Zdarzenia niepożądane ogółem	APEX	183/269 (68,0)	200/268 (74,6)	0,72 (0,50; 1,05)
	FACT	189/251 (75,3)	215/253 (85,0)	0,54 (0,34; 0,84)
	Metaanaliza (fixed effect)			0,64 (0,48; 0,85)
Poważne zdarzenia niepożądane	APEX	9/269 (3,3)	7/268 (2,6)	1,29 (0,47; 3,52)
	FACT	21/251 (8,4)	19/253 (7,5)	1,12 (0,59; 2,15)
	Metaanaliza (fixed effect)			1,17 (0,68; 2,02)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	FACT	60/251 (23,9)	57/253 (22,5)	1,08 (0,71; 1,63)
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	APEX	5/269 (1,9)	1/268 (0,4)	5,06 (0,59; 43,58)
Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	APEX*	19/269 (7,1)	18/268 (6,7)	1,06 (0,54; 2,06)
	FACT	23/251 (9,2)	8/253 (3,2)	3,09 (1,35; 7,05)
	Metaanaliza (random effect)			1,76 (0,61; 5,03)

* Zdarzenia niepożądane będące pierwszorzędną lub drugorzędną przyczyną przerwania leczenia.

Bezpieczeństwo febeksostatu w dawce 120 mg w zestawieniu z allopurinolem oceniano w dwóch badaniach RCT: APEX i FACT. Wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji odnotowano jedynie w próbie klinicznej FACT, w której istotnie rzadziej raportowano zdarzenia niepożądane ogółem w ramieniu wnioskowanej interwencji w porównaniu z grupą komparatora. Metaanaliza badań APEX i FACT również wykazała istotność statystyczną w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem.

Jak wskazują wyniki badania FACT, znamienne więcej pacjentów przerywało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu febeksostatu w porównaniu z ramieniem allopurinolu, zaś w badaniu APEX nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Metaanaliza obu prób klinicznych w zakresie omawianego punktu końcowego nie wykazała znamiennej różnicy między porównywanymi technologiami.

W pozostałych punktach końcowych, tj. poważnych zdarzeniach niepożądanych, zdarzeniach niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oraz zgony, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic.

Przewlekła hiperurykemia w TLS

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem [FLORENCE]

Punkt końcowy	n*/N (%)		OR (95% CI)	
	Febuksostat	Allopurinol		
Pacjenci, u których wystąpiło AE związane z leczeniem	11/173 (6,4)	11/173 (6,4)	1,00 (0,42; 2,37)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	ogółem	0/173 (0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
	małopłytkowość	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
Zaburzenia serca	ogółem	2/173 (1,2)	0/173 (0,0)	5,06 (0,24; 106,14)

Punkt końcowy	n*/N (%)		OR (95% CI)	
	Febuksostat	Allopurinol		
blok lewej odnogi pęczka Hisa	1/173 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 (0,12; 74,59)	
	tachykardia zatokowa	1/173 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 (0,12; 74,59)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	ogółem	3/173 (1,7)	3/173 (1,7)	1,00 (0,20; 5,02)
	ból w górnej części brzucha	1/173 (0,6)	1/173 (0,6)	1,00 (0,06; 16,12)
	biegunka	2/173 (1,2)	1/173 (0,6)	2,01 (0,18; 22,39)
	nudności	1/173 (0,6)	1**/173 (0,6)	1,00 (0,06; 16,12)
	wymioty	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ogółem	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
	obrzęki obwodowe	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	ogółem	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
	cholestaza	0/173 (0,0)	1**/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
	hepatotoksyczność	0/173 (0,0)	1**/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
Na podstawie badań laboratoryjnych	ogółem	3/173 (1,7)	5/173 (2,9)	0,59 (0,14; 2,52)
	wzrost ALT	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
	wzrost AST	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
	zwiększone stężenie mocznika we krwi	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
	zwiększone stężenie kwasu moczniowego we krwi	3/173 (1,7)	0/173 (0,0)	7,12 (0,37; 138,95)
	zwiększona aktywność GGT	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
	nieprawidłowy kąt osi QRS	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	ogółem	1/173 (0,6)	1/173 (0,6)	1,00 (0,06; 16,12)
	zmniejszony apetyt	1/173 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 (0,12; 74,59)
	cukrzyca	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ogółem	1/173 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 (0,12; 74,59)
	osłabienie mięśni	1/173 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 (0,12; 74,59)
Zaburzenia psychiczne	ogółem	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
	bezsennność	0/173 (0,0)	1/173 (0,6)	0,33 (0,01; 8,19)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	ogółem	1/173 (0,6)	2/173 (1,2)	0,50 (0,04; 5,53)
	nadmierne pocenie się	1/173 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 (0,12; 74,59)
	świąd	0/173 (0,0)	2/173 (1,2)	0,20 (0,01; 4,15)
Zaburzenia naczyniowe	ogółem	1/173 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 (0,12; 74,59)
	krwotok	1/173 (0,6)	0/173 (0,0)	3,02 (0,12; 74,59)

*Wartość obliczona na podstawie dostępnych danych procentowych;

**Ciężki przebieg

Z danych przedstawionych w powyższej tabeli wynika, że nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów leczonych febeksostatem a grupą otrzymującą allopurinol pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zgodnie z informacją zawartą w opublikowanym badaniu FLORENCE większość z tych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie wymagała przerwania leczenia w trakcie badania klinicznego. W grupie febeksostatu najczęściej raportowano zaburzenia serca (1,2%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1,7%)

i zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (1,7%), zaś w grupie komparatora - zaburzenia żołądkowo jelitowe (1,7%), zdarzenia niepożądane na podstawie badań laboratoryjnych (2,9%) i świąd (1,2%).

Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

Wskazane przez wnioskodawcę dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa febeksostatu w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w dniu moczanowej, pochodzą z 2 wieloośrodkowych otwartych badań klinicznych:

- EXCEL – badanie prowadzono w 174 ośrodkach badawczych przez 160 tygodni; do badania włączono 1086 pacjentów, którzy ukończyli badanie FACT lub APEX. Pacjenci zostali losowo przypisani do grupy leczonej febeksostatem w dawce 80 lub 120 mg/dzień lub allopurinolem w dawce 100 lub 300 mg/dzień (dawkowanie zależne od czynności nerek), przy czym zgodnie z protokołem badania istniała możliwość zmiany leczenia (schemat dawkowania i terapii) tylko w trakcie pierwszych 6 miesięcy. Zmiany mogły nastąpić w przypadku nie osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6,0 mg/dl, wystąpienia działań niepożądanych lub/i decyzji lekarza. Pacjenci, u których podczas 3 kolejnych wizyt stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosiło > 6,0 mg/dl, byli wyłączeni z badania.
- FOCUS – badanie prowadzono w 23 ośrodkach badawczych przez 260 tygodni; do badania włączono 116 pacjentów, którzy ukończyli badanie CONFIRMS. Przez pierwsze 4 tygodnie pacjenci otrzymywali febeksostat w dawce 80 mg/dzień. W okresie od 5. do 24. w zależności od pacjenta dawka febeksostatu mogła wynosić 40 mg, 80 mg lub 120 mg.

Wyniki w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych (średnia redukcja liczby guzków dnawych, średnia redukcja całkowitej liczby guzków dnawych, odsetek pacjentów z całkowitą remisją pierwotnych guzków dnawych, częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej) na podstawie otwartego badania fazy przedłużonej (EXCEL) są zgodne z wynikami badań pierwotnych włączonych do analizy głównej. Wyniki otwartego badania EXCEL wskazują, że liczba pacjentów osiągająca poziom kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl po 3 latach trwania badania jest podobna w grupie febeksostatu i allopurinolu, przy czym docelową wartość tego parametru wcześniej osiągają pacjenci leczeni febeksostatem.

W badaniu EXCEL odnotowano 10 zgonów, z czego wszystkie wystąpiły w obu ramieniach febeksostatu 80 i 120 mg. W większości przypadków przyczyną śmierci były zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (6 zgonów). Zdaniem badaczy żaden z raportowanych zgonów nie był związany z badaną interwencją. W świetle powyższych obserwacji istotny jest fakt, iż zgodnie z ChPL Adenuric nie zaleca się leczenia febeksostatem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia. Ogólnie, nie odnotowano istotnych różnic w profil bezpieczeństwa między porównywanymi interwencjami.

Dane na temat skuteczności terapii febeksostatem w dawce 80 i 120 mg z badań EXCEL i FOCUS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności z badań EXCEL i FOCUS

Punkt końcowy	n/N (%)			
	Febuksostat 80 mg	Febuksostat 120 mg	Allopurinol	
EXCEL				
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl	1 rok	375/422 (88,9)	145/168 (86,3)	37/45 (82,2)
	2 rok	325/364 (89,3)	123/141 (87,2)	33/42 (78,6)

Punkt końcowy		n/N (%)			
		Febeksostat 80 mg	Febeksostat 120 mg	Allopurinol	
w trakcie 3 lat trwania badania		3 rok	109/120 (90,8)	43/47 (91,5)	9/10 (90,0)
Częstość występowania zaostżeń dny moczanowej w trakcie 3 lat trwania badania	0-2 mies.		63/606 (10,4)	66/388 (17,0)	10/92 (10,9)
	2-4* mies.		82/579 (14,2)	90/367 (24,5)	12/81 (14,8)
	4-6 mies.		58/566 (10,2)	59/347 (17,0)	7/73 (9,6)
	6-8 mies.		49/552 (8,9)	39/332 (11,7)	7/70 (10,0)
	8-10 mies.		32/540 (5,9)	25/316 (7,9)	7/62 (11,3)
	10-12 mies.		26/527 (4,9)	19/302 (6,3)	5/58 (8,6)
	12-14 mies.		30/516 (5,8)	24/293 (8,2)	2/56 (3,6)
	14-16 mies.		17/507 (3,4)	16/282 (5,7)	8/54 (14,8)
	16-18* mies.		14/492 (2,8)	11/272 (4,0)	1/50 (2,0)
	18-20 mies.		13/483 (2,7)	4/266 (1,5)	1/48 (2,1)
	20-22 mies.		17/507 (3,6)	7/252 (2,8)	3/47 (6,4)
	22-24 mies.		11/458 (2,4)	7/246 (2,8)	1/46 (2,2)
	24-26 mies.		4/439 (0,9)	2/234 (0,9)	2/44 (4,5)
	26-28 mies.		5/430 (1,2)	6/220 (2,7)	0/41 (0)
	28-30 mies.		6/417 (1,4)	2/213 (0,9)	0/39 (0)
	30-32 mies.		6/392 (1,5)	2/193 (1,0)	1/37 (2,7)
	32-34 mies.		2/356 (0,6)	3/159 (1,9)	0/29 (0)
34-36 mies.		1/269 (0,4)	2/91 (2,2)	0/20 (0)	
36-38 mies.		2/170 (1,2)	0/10 (0)	1/1 (100,0)	
FOCUS					
Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w trakcie 5 lat trwania badania	tydzień 28		54/58 (93)	11/17 (65)	-
	tydzień 52		47/55 (85)	12/18 (67)	-
	tydzień 80		41/50 (82)	8/14 (57)	-
	tydzień 104		37/49 (76)	12/13 (92)	-
	tydzień 156		38/45 (84)	12/13 (92)	-
	tydzień 208		36/39 (92)	11/13 (85)	-
	tydzień 260		38/41 (93)	10/11 (91)	-
	ostatnia wizyta		65/79 (82)	22/27 (81)	-

*Gwałtowny wzrost spowodowany przerwaniem leczenia profilaktycznego kolchicyną lub naproksenem wraz z końcem 8. tygodnia;

**Częstość zaostżeń od 16. miesiąca włącznie nieprzekraczająca 4% w populacji pacjentów leczonych febeksostatem w dawce 80 lub 120 mg na dzień

Wyniki badania EXCEL wskazują, że największy odsetek pacjentów osiagających poziom kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl w 1, 2 roku terapii było w grupie leczonych febeksostatem w dawce 80 mg (odpowiednio 88,9 i 89,3%); w grupie allopurinolu odsetek ten był najniższy (kolejno 82,2 i 78,6%). W 3. roku trwania badania odsetek pacjentów osiagających poziom kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl był zbliżony we wszystkich ramionach (90,8%; 91,5%; 90%). Zaostżenia dny moczanowej najczęściej występowały podczas pierwszych 6 miesięcy trwania badania (wraz z końcem 8. tygodnia przerwano leczenie profilaktyczne kolchicyną lub naproksenem); częstość występowania zaostżeń dny moczanowej była najwyższa w grupie febeksostatu w dawce 120 mg.

Jak wskazują wyniki próby klinicznej FOCUS, 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. W grupie febuksostatu w dawce 80 mg odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl utrzymywał się stale powyżej 75%. W omawianej publikacji nie przedstawiono wyników dla częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej w podziale na schemat dawkowania.

W przebiegu badania EXCEL odnotowano 10 zgonów, z czego wszystkie w grupach pacjentów leczonych febuksostatem w dawkach 80 mg (7 zgonów) i 120 mg (3 zgony). Przyczyną śmierci były zdarzenie związane z układem sercowo-naczyniowym (6 zgonów), nowotwór (2 zgony), krwawienie u pacjenta z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc leczonego warfaryną i heparyną (1 zgon) oraz sepsa po operacji chirurgicznej (1 zgon). Według badaczy z próby klinicznej EXCEL żaden z raportowanych zgonów nie był związany z badaną interwencją; nie stwierdzono również widocznego związku między dawką lub czasem ekspozycji na lek i śmiercią. Uwagę zwraca również fakt, że najwięcej raportowanych zgonów związanych było z układem sercowo-naczyniowym. Według ChPL Adenuric, ze względu na obserwowaną w badaniach randomizowanych liczbowo większą częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych APTC (w tym zgonów w wyniku zaburzeń sercowo-naczyniowych) nie zaleca się leczenia febuksostatem u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia.

Tabela 28 Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań EXCEL i FOCUS – działania niepożądane

Działanie niepożądane	EXCEL			FOCUS
	Liczba przypadków (pacjento-rok)			Febuksostat 40/80/120 mg
	Febuksostat 80 mg N = 801	Febuksostat 120 mg N = 487	Allopurinol N = 178	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	81 (5)	31 (4)	7 (4)	15 (13)
nadciśnienie tętnicze	81 (5)	31 (4)	7 (4)	15 (13)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	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)
osteopropatia	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				
zgony	7 (<1)	3 (<1)	0	b.d.

Działanie niepożądane	EXCEL			FOCUS
	Liczba przypadków (pacjento-rok)			Febeksostat 40/80/120 mg
	Febeksostat 80 mg N = 801	Febeksostat 120 mg N = 487	Allopurinol N = 178	n (%)
liczba poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem	165 (11)	73 (9)	21 (12)	21 (18)
zaburzenia sercowe	46 (3)	17 (2)	5 (3)	6 (5)
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8 (<1)	11 (1)	2 (1)	5 (4)
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	28 (2)	7 (<1)	3 (2)	4 (3)
zaburzenia układu nerwowego	12 (<1)	6 (<1)	2 (1)	2 (2)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5 (<1)	8 (<1)	2 (1)	3 (3)
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	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	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	13 (<1)	1 (<1)	0	3 (3)
nowotwory łagodne, złośliwe i niesklasyfikowane	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	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 diagnostycznych	1 (<1)	0	0	b.d.
zaburzenia psychiczne (depresje)	b.d.	b.d.	b.d.	1 (<1)

*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);

**Według podziału System Organ Class;

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w próbach EXCEL i FOCUS zaliczyć należy infekcje górnych dróg oddechowych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów oraz biegunki.

W badaniu EXCEL nie wykazano istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami. W przypadku poważnych działań niepożądanych do najczęściej występujących należały zaburzenia sercowo-naczyniowe, które, zdaniem badaczy, nie miały związku z zastosowanym leczeniem.

Tabela 29 Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań EXCEL i FOCUS – odsetek pacjentów przerywających badanie

Działanie niepożądane	EXCEL			FOCUS
	Febeksostat 80 mg	Febeksostat 120 mg	Allopurinol	Febeksostat 40/80/120 mg
Działania niepożądane	54/606 (8,9)	22/388 (5,7)	2/92 (2,2)	13/116 (11,2)
Zaostrzenie dny moczanowej	2/606 (0,3)	3/388 (0,8)	0/92 (0,0)	8/116 (6,9)

W badaniu EXCEL wyższy odsetek pacjentów przerywających badanie odnotowano w obu grupach febeksostatu. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi będącymi przyczyną przerwania badania to nowotwory (1 % dla obu dawek febeksostatu, 0% dla allopurinolu).

4.2.1.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Adenuric

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), w badaniach klinicznych (4072 pacjentów leczonych co najmniej jedną dawką produktu Adenuric – 10 mg do 300 mg) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu to objawy dny moczanowej, zaburzenia czynności wątroby, biegunka, nudności, ból głowy, wysypka i obrzęk. Te działania niepożądane miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości na febuksostat, niektóre z nich związane były z objawami ogólnoustrojowymi.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych/nadwrażliwości, w tym zagrażającego życiu zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz ostrych reakcji anafilaktycznych/wstrząsu.

Zaostrzenie dny moczanowej może wystąpić w trakcie rozpoczynania leczenia wskutek zmian stężenia kwasu moczowego w surowicy, wynikających z uwolnienia moczanu ze złogów w tkankach.

Nie zaleca się stosowania febuksostatu u pacjentów:

- z chorobą niedokrwienną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia;
- leczonych równocześnie merkaptopuryną/azatiopryną;
- po przeszczepach narządów;
- znacznie przyspieszonym tempem wytwarzania moczanu (np. nowotwór złośliwy i leczenie przeciwnowotworowe, zespół Lescha-Nyhana);
- z rzadkimi, dziedzicznie występującymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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.

Zaobserwowano zwiększone stężenia TSH ($> 5,5 \mu\text{U/ml}$) u pacjentów długotrwale leczonych febuksostatem (5,5%). Konieczna jest ostrożność podczas stosowania febuksostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

Strony internetowe urzędów i agencji ds. leków

Wnioskodawca przedstawił kompletną informację w zakresie ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla ocenianego leku na stronach EMA, URPL lub FDA.

Na stronie **EMA** nie zidentyfikowano szczegółowych komunikatów; ogólna informacja na temat bezpieczeństwa leku przedstawiona na stronie pokrywa się z treścią aktualnej ChPL Adenuric.

Na stronie **URPL** zidentyfikowano jedno doniesienie dotyczące bezpieczeństwa zastosowania produktów febuksostatu, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Ocena danych, dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, spowodowała konieczność uaktualnienia tekstu ChPL oraz Ulotki Informacyjnej dla Pacjenta o informacje dotyczące ciężkich reakcji alergicznych/reakcji nadwrażliwości.

Na stronie **FDA** odnaleziono następujące doniesienia dotyczące zastosowania febuksostatu (Uloric):

- komunikat z listopada 2012 roku

U pacjentów przyjmujących preparat Uloric raportowano niewydolność wątroby (śmiertelną/niezakończoną zgonem) i wzrost transaminazy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Uloric, a także u pacjentów, którzy zgłaszają objawy wskazujące na uszkodzenie wątroby (zmęczenie, brak apetytu, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej w prawym górnym

kwadrancie, ciemne zabarwienie moczu lub żółtaczka) należy wykonać panel testów wątrobowych. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby (poziom AIAT trzykrotnie większy, niż górna granica zakresu referencyjnego) należy przerwać leczenie preparatem Uloric. Terapia nie powinna być wznowiona w grupie pacjentów, u których brak jest innego wyjaśnienia nieprawidłowości testów wątrobowych. U pacjentów z poziomem AIAT w surowicy większym niż trzykrotność zakresu referencyjnego oraz z poziomem bilirubiny całkowitej w surowicy większym niż dwukrotność zakresu referencyjnego nie powinno się wznowiać leczenia preparatem Uloric. Lek może być stosowany z ostrożnością, przy mniejszych wartościach AIAT lub mniejszym stężeniu bilirubiny w surowicy oraz istnieniu prawdopodobnej alternatywnej przyczyny nieprawidłowych wyników testów wątrobowych.

Raportowane reakcje niepożądane po wprowadzeniu preparatu na rynek: zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby (niektóre przypadki śmiertelne), żółtaczka, poważne przypadki nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby, zaburzenia czynności wątroby.

- Komunikat ze stycznia 2011 roku

Raportowane reakcje niepożądane po wprowadzeniu preparatu na rynek: zaburzenia układu immunologicznego: anafilaksja, reakcje anafilaktyczne; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: rhabdomyoliza; 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.

Przedstawione powyżej informacje na temat bezpieczeństwa nie wpłyną na zmianę wniosków z analizy bezpieczeństwa wykonanej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

Wnioskodawca zidentyfikował 5 opracowań wtórnych spełniających kryterium przeglądu systematycznego. Kluczowe założenia i wnioski z tych opracowań dotyczące porównania febuksostatu z allopurinolem przedstawiono poniżej.

1. **Castrejon 2014** (sponsor: Menarini i Hiszpańskie Towarzystwo Reumatologiczne):

Cel: ocena allopurinolu w porównaniu z placebo lub innymi lekami obniżającymi poziom kwasu moczowego (w tym febuksostatu w dawkach 40, 80, 120 i 240 mg) u pacjentów z dną moczanową.

Wnioski: Stwierdzono ograniczenia wynikające z ilości i jakości opublikowanych badań pierwotnych, a włączone badania były heterogeniczne pod względem okresu obserwacji, dawek i wielkości prób. Ponadto w żadnym z włączonych badań efekty związane z bezpieczeństwem nie były głównym przedmiotem oceny. Chociaż dawka stosowanego allopurinolu w większości badań jest zbliżona, to należy wziąć pod uwagę, że badane dawki mogą nie odpowiadać dawkom standardowym, które powinny być stosowane w praktyce klinicznej. Większość prób klinicznych, na których opiera się rejestracja febuksostatu, porównywały febuksostat w dawce terapeutycznej z dawkami suboptymalnymi allopurinolu, co może przeszacowywać relatywną skuteczność komparatora. Co więcej, dawki stosowane w grupach febuksostatu znacznie się różnią między badaniami: od 40 mg (wartość poniżej zalecanych dawek w praktyce klinicznej) do 240 mg (wartość powyżej zalecanych dawek w praktyce klinicznej). Wszystkie badania przeprowadziły krótkookresową analizę bezpieczeństwa, a do oceny najbezpieczniejszej opcji terapeutycznej wymagana jest wiedza o bezpieczeństwie w perspektywie długoterminowej. Autorzy przeglądu nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem między grupą allopurinolu (300 mg) i febuksostatu (40-240 mg). Utratę z leczenia i zaburzenia w czynności nerek częściej raportowano w wysokich dawkach febuksostatu (120 mg) w porównaniu z allopurinolem (różnice istotne statystycznie). Dodatkowo w przypadku wyższych dawek febuksostatu stwierdzono

więcej przypadków biegunki i zawrotów głowy w porównaniu z niższą dawką tego samego leku lub allopurinolem. Autorzy przeglądu wnioskuje, że allopurinol w dawce 300 mg jest bezpieczniejszy niż febeksostat w dawce wyższej niż 120 mg.

2. Seth 2014 (sponsor: brak danych):

Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa allopurinolu w porównaniu z placebo i innymi lekami obniżającymi stężenie kwasu moczowego.

Wnioski: Przegląd obejmuje dowody o niskiej bądź umiarkowanej jakości wskazujące na podobny efekt między allopurinolem (100-600 mg/dzień), a febeksostatem (80 mg/dzień) w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu AE i SAE oraz przypadków zaostrzeń dny moczanowej. Opierając się na dowodach niskiej i średniej jakości można wnioskować, że allopurinol jest mniej skuteczny w porównaniu z febeksostatem w obniżaniu stężenia kwasu moczowego do wartości docelowej ≤ 6 mg/dl. Pojedyncze badania wykazały brak różnicy między allopurinolem (200/300 mg/dzień) a febeksostatem (80 mg/dzień) w zakresie redukcji guzków dnawych.

3. Tayar 2013 (sponsor: brak danych):

Cel: Ocena korzyści i szkodliwości febeksostatu w leczeniu przewlekłej dny moczanowej.

Wnioski: 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. Ye 2013 (sponsor: National Natural Science Foundation of China):

Cel: Ocena skuteczności i tolerancji febeksostatu w leczeniu przewlekłej hiperurykემii u pacjentów z/bez dny moczanowej.

Wnioski: Febeksostat był skuteczny w redukcji poziomu kwasu moczowego u pacjentów z hiperurykemią z/bez dny moczanowej, a febeksostat (40-120 mg/dzień) był bardziej skuteczny w porównaniu z allopurinolem (100-300 mg). Porównywane z febeksostatem dawki allopurinolu, choć powszechnie stosowane, są niskie w świetle akceptowalnych dawek allopurinolu. Tolerancja febeksostatu i allopurinolu w leczeniu hiperurykემii z/bez dny moczanowej jest porównywalna.

5. Faruque 2013 (sponsor: brak danych):

Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności febeksostatu w porównaniu z allopurinolem w leczeniu przewlekłej hiperurykემii.

Wnioski: Chociaż stosowanie febeksostatu było związane z wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia docelowego poziomu kwasu moczowego w surowicy (< 6 mg/dl), to zbiorcze wyniki charakteryzują się znaczną heterogenicznością. Brakuje dowodów świadczących o przewadze febeksostatu względem allopurinolu w przypadku wyników o istotnych klinicznie. Biorąc pod uwagę wyższy koszt febeksostatu, lek nie powinien być rutynowo stosowany w przewlekłej hiperurykემii.

Końcowy wniosek z AKL wnioskodawcy: „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 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.”

Zidentyfikowano następujące różnice między najważniejszymi wnioskami z AKL Wnioskodawcy a wnioskami z powyższych przeglądów systematycznych piśmiennictwa:

- Według przeglądu **Castrejon 2014** badane dawki mogą nie odpowiadać dawkom standardowym, które powinny być stosowane w praktyce klinicznej. Zdaniem Wnioskodawcy

skuteczność terapii febeksostatem jest wyższa w stosunku do allopurinolu stosowanego w standardowych dawkach.

- Według przeglądu **Ye 2013** porównywane z febeksostatem dawki allopurinolu, choć powszechnie stosowane, są niskie w świetle akceptowalnych dawek allopurinolu, a w publikacji **Castrejon 2014** zwrócono uwagę na fakt, że większość prób klinicznych, na których opiera się rejestracja febeksostatu, porównywały febeksostat w dawce terapeutycznej z dawkami suboptymalnymi allopurinolu, co może przeszacowywać relatywną skuteczność komparatora. W najważniejszych wnioskach z AKL Wnioskodawcy nie ma odniesienia do faktu, że stosowane w badaniach dawki allopurinolu były niższe od optymalnych dawek terapeutycznych, przedstawiono jedynie informację o braku badań porównujących febeksostat z allopurinolem stosowanego w dawkach wyższych niż standardowe w ramach zidentyfikowanych ograniczeń AKL.
- W publikacji **Faraque 2013** podkreślono, że brak jest dowodów świadczących o przewadze febeksostatu względem allopurinolu w przypadku wyników o punktach końcowych istotnych klinicznie oraz zwrócono uwagę na znaczną heterogeniczność zbiorczych wyników.

AKL Wnioskodawcy jest zgodna z odnalezionymi przeglądami systematycznymi w zakresie następujących wniosków:

- Brak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem między grupą allopurinolu febeksostatu;
- Podobny efekt między allopurinolem, a febeksostatem w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu AE i SAE oraz przypadków zaostrzeń dny moczanowej;
- 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;
- 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.

Na wiarygodność otrzymanych wyników w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez wnioskodawcę negatywnie wpływa brak/niedokładny opis randomizacji oraz brak dokładnego opisu zaślepienia w badaniach włączonych do przeglądu, a także ich heterogeniczność pod względem populacji (różnorodność rasowa, stan kliniczny w momencie rekrutacji do badania), okresu obserwacji i wielkości stosowanych dawek allopurinolu. Znaczącym zarzutem względem wiarygodności otrzymanych wyników analizy jest porównywanie skuteczności febeksostatu w dawkach terapeutycznych z allopurinolem w dawkach suboptymalnych, na co zwracają uwagę wytyczne praktyki klinicznej, opracowania wtórne oraz eksperci kliniczni sugerując, że wynikająca z badań relatywna skuteczność kliniczna allopurinolu może być zaniżona.

Przewlekła hiperurykemia w TLS

Do oceny skuteczności febeksostatu w porównaniu z allopurinolem w leczeniu hiperurykემii w TLS włączono tylko jedno badanie RCT o umiarkowanej jakości (3/5 w skali Jadad). Co więcej, wyników tego badania nie można odnieść do innych źródeł ze względu na brak opracowań wtórnych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Opis i struktura modelu wnioskodawcy

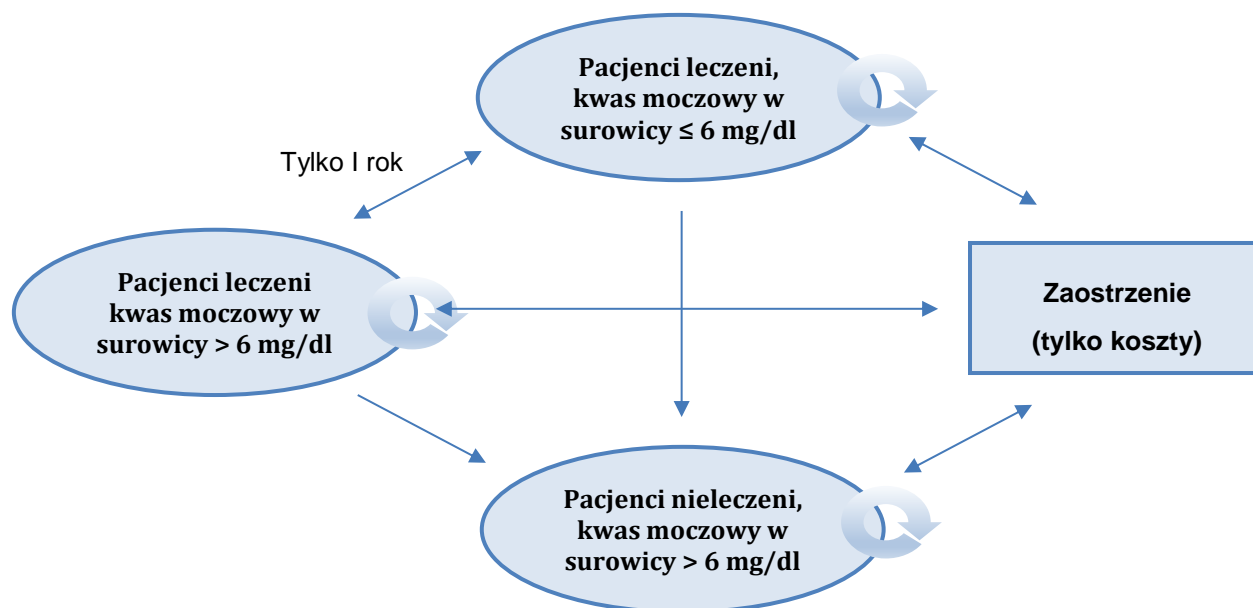
Celem analizy według autorów analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena ekonomiczna febeksostatu (Adenuric, dawki 80 mg i 120 mg), wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie), a w przypadku dawki 120 mg także w zapobieganiu i leczeniu hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS).

Ocenę ekonomiczną febeksostatu przeprowadzono w porównaniu do refundowanej w Polsce terapii opcjonalnej, tj. allopurinolu.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej tj. NFZ oraz pacjenta.

Technikę analityczną dobrano w zależności od uzyskanych wyników zdrowotnych oddzielnie dla poszczególnych wskazań:

- leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) - **przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w 5-letnim horyzoncie czasowym;**
- zapobieganie i leczenie hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS) - **przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w 7 dniowym horyzoncie czasowym.**



Rysunek 1 Schemat modelu opracowanego dla wskazania dotyczącego przewlekłej hiperurykემii w dniu moczanowej.

Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

Udział pacjentów kontrolowanych/niekontrolowanych/przerywających leczenie

Pacjenci kontrolowani/niekontrolowani

Na podstawie wyników badania EXCEL (badanie będące kontynuacją badań FACT i APEX, trwające 40 miesięcy) stwierdzono, że liczba pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl (pacjenci kontrolowani) stabilizuje się po pierwszym roku leczenia. Dlatego też, w pierwszym roku leczenia, wyróżniono 4 okresy (4 cykle, 3/6/9/12 miesiąc) dla których przyjęto różne wartości odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl, natomiast dla kolejnych lat analizy przyjęto stałą wartość (wartość uzyskaną dla 12 miesiąca; wyjątek stanowi jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości).

Ze względu na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających stabilność odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl, po rocznej terapii allopurinolem (np. badań trwających ponad rok, badanie EXCEL ze względu na swoją konstrukcję w mniejszym stopniu pozwala wnioskować o stabilności stanu chorych przyjmujących allopurinol niż w przypadku pacjentów przyjmujących febuksostat) stałą wartość 39% (wartość znacznie niższa od obserwowanych w przypadku febuksostatu), przyjętą w kolejnych latach analizy testowano w dodatkowym scenariuszu analizy wrażliwości.

Pacjenci nieleczeni – przerywający leczenie

Zarówno w przypadku pacjentów kontrolowanych (osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl) jak i niekontrolowanych przyjęto jednakowe odsetki pacjentów przerywających leczenie w kolejnych okresach I roku i stały odsetek dla lat kolejnych. Wartości przyjęto wg danych z publikacji Beard 2013.

Wartości dotyczące odsetków pacjentów przerywających leczenie testowano w dwóch scenariuszach analizy wrażliwości: pierwszy scenariusz, zakładający takie same dla wszystkich interwencji, uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie oraz drugi scenariusz, zakładający, że żaden pacjent nie przerywa leczenia.

Prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzeń dny moczanowej

Częstość występowania ataków dny moczanowej w początkowych okresach leczenia jest wyższa dla febeksostatu (w zestawieniu z allopurinolem, co potwierdzają przeprowadzone do tej pory badania kliniczne porównujące skuteczność obu leków), dlatego też dla pierwszych trzech miesięcy leczenia do obliczenia liczby zaostrzeń przyjęto inne wartości niż dla kolejnych miesięcy i lat. Wartości te przyjęto zgodnie z danymi z Beard 2013.

W analizie wrażliwości testowano uśrednioną, taką samą dla wszystkich analizowanych interwencji, wartość prawdopodobieństwa zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych.

Tabela 30. Wartości parametrów dotyczących skuteczności klinicznej.

Parametr	Analiza podstawowa
odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl	febeksostat 80 mg <ul style="list-style-type: none"> w 3 miesiącu – 43%; w 6 miesiącu – 56%; w 9 miesiącu – 53%; w 12 miesiącu i kolejnych latach – 81% febeksostat 120 mg <ul style="list-style-type: none"> w 3 miesiącu – 65%; w 6 miesiącu – 71%; w 9 miesiącu – 62%; w 12 miesiącu i kolejnych latach – 82% allopurinol <ul style="list-style-type: none"> w 3 miesiącu – 21%; w 6 miesiącu – 31%; w 9 miesiącu – 21%; w 12 miesiącu i kolejnych latach – 39%
liczba zaostrzeń u pacjenta w ciągu pierwszych 3 miesięcy wg Beard 2013	febeksostat 80 mg <ul style="list-style-type: none"> 1,121 febeksostat 120 mg <ul style="list-style-type: none"> 1,546 allopurinol <ul style="list-style-type: none"> 0,917
prawdopodobieństwo zaostrzeń po pierwszych 3 miesiącach leczenia wg Beard 2013	pacjenci kontrolowani <ul style="list-style-type: none"> febeksostat 80/120, allopurinol – 0,65 pacjenci niekontrolowani <ul style="list-style-type: none"> febeksostat 80 mg <ul style="list-style-type: none"> 0,751 febeksostat 120 mg <ul style="list-style-type: none"> 0,755 allopurinol <ul style="list-style-type: none"> 0,747
udział pacjentów z zaostrzeniami wymagających hospitalizacji	5%
czas trwania zaostrzenia dny moczanowej	5 dni
udział pacjentów przerywających leczenie wg Beard 2013	febeksostat 80 mg <ul style="list-style-type: none"> cykl 1 – 17%; cykl 2 – 14%; cykl 3 i 4 – 15%; kolejne lata – 12% febeksostat 120 mg <ul style="list-style-type: none"> cykl 1 – 18%; cykl 2 – 12%; cykl 3 i 4 – 12%; kolejne lata – 18% allopurinol <ul style="list-style-type: none"> cykl 1 – 12%; cykl 2 – 9%; cykl 3 i 4 – 10%; kolejne lata – 29%

Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza

W hiperurykemi w zespole rozpadu guza model oparto na założeniach wynikających z parametrów randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania FLORENCE. W badaniu tym przedstawiono istotnie statystyczną różnicę uzyskanych efektów zdrowotnych, wyrażoną w postaci średniej wartości pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA1-8). Ze względu na niemożliwość przedstawienia różnicy w skuteczności w postaci zyskanych lat życia lub zyskanych lat

życia skorygowanych o jakość, przyjęto równą skuteczność dla febuksostatu i allopurinolu w 7 dniowym horyzoncie analizy.

Tabela 31. Parametr modelu w hiperurykemii w zespole rozpadu guza.

Parametr	Analiza podstawowa
czas trwania leczenia febuksostatem lub allopurinolem – horyzont analizy	7 dni

Uwzględnione koszty

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszt substancji czynnych
 - Febuksostat – ceny preparatów od zamawiającego, dawkowanie na podstawie ChPL Adenuric
 - Allopurinol - Obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2015, dane dotyczące sprzedaży refundowanych leków z grupy 145.0 uzyskano z komunikatu DGL, dotyczącego wartości refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - kwiecień 2015), w analizie podstawowej wartość dawki dobowej ustalono na podstawie badań klinicznych
- Koszty zaostrzeń
 - Hospitalizacyjne leczenie zaostrzeń
 - Ambulatoryjne leczenie zaostrzeń

W poniżej tabeli przedstawiono wartości poszczególnych parametrów.

Tabela 32. Wartości parametrów kosztowych.

Parametr	Analiza podstawowa
koszt febuksostatu	80 mg <ul style="list-style-type: none"> • perspektywa NFZ: ██████████ • perspektywa wspólna: ██████████ 120 mg <ul style="list-style-type: none"> • perspektywa NFZ: ██████████ • perspektywa wspólna: ██████████
dobowa dawka allopurinolu	300 mg
koszt allopurinolu (uśredniony udziałami w rynku sprzedaży DDD poszczególnych preparatów)	<ul style="list-style-type: none"> • perspektywa NFZ: 0,4914 zł • perspektywa wspólna: 0,6760 zł
średni koszt hospitalizacji w grupie H98	1 905,53 zł
koszty leków stosowanych przy zaostrzeniach leczonych ambulatoryjnie	<ul style="list-style-type: none"> • perspektywa NFZ: 2,3319 zł • perspektywa wspólna: 0,3569 zł

Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Jedynymi parametrami wpływającymi na koszty są dawkowanie allopurinolu oraz horyzont analizy, koszt febuksostatu i allopurinolu są takie same jak w poprzednim wskazaniu.

Tabela 33. Wartości parametrów kosztowych.

Parametr	Analiza podstawowa
koszt febuksostatu	120 mg <ul style="list-style-type: none"> • perspektywa NFZ: ██████████ • perspektywa wspólna: ██████████
dobowa dawka allopurinolu	349,9 mg

koszt allopurinolu (uśredniony udziałami w rynku sprzedaży DDD poszczególnych preparatów)	<ul style="list-style-type: none"> perspektywa NFZ: 0,4914 zł perspektywa wspólna; 0,6760 zł
---	--

Użyteczności stanów zdrowia

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

Wartości użyteczności w modelu przyjęto na podstawie publikacji Beard 2013. Wyróżniono wartości użyteczności dla pacjentów kontrolowanych (osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl) oraz niekontrolowanych i nieleczonych (nieosiągających poziomu kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl).

Tabela 34. Wartości użyteczności.

Grupa	Febuksostat 80	Febuksostat 120	Allopurinol
pacjenci kontrolowani (≤ 6 mg/dl)		0,746	
pacjenci niekontrolowani i nieleczeni (>6 mg/dl)	0,702	0,700	0,704

W analizie wrażliwości testowano uśrednioną, taką samą dla wszystkich analizowanych interwencji, wartość użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych.

Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wartości użyteczności zidentyfikowano w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego Shabaruddin 2013, w którym poszukiwano badań oceniających jakość życia pacjentów poddawanych chemioterapii, u których stwierdzono zdarzenia niepożądane (jednym z kryteriów wykluczenia był brak informacji o wartości użyteczności u pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych).

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie 11 wyselekcjonowanych badań z których pochodzą wartości użyteczności wykorzystane w obliczeniu QALY w modelu wnioskodawcy.

Tabela 35. Zestawienie wartości użyteczności stanowiących podstawę obliczeń QALY w modelu.

Kod badania	Wartość użyteczności		
Nafees et al (2008)	0,653		
Beusterien et al (2009)	0,88		
Beusterien et al (2010)	0,78		
Franic et al (2003)	0,856		
Grunberg et al (2002)	0,88		
Best et al (2010)	0,64		
Brown et al (2001)	0,84		
Hutton et al (1996)	0,81		
Lloyd et al (2006)	0,715		
Ossa et al (2007)	0,86		
Hutton et al (1996)	0,81		
	średnia	minimalna	maksymalna
wartość użyteczności	0,79	0,64	0,88

W analizie podstawowej przyjęto średnią wartość użyteczności z badań, natomiast w analizie wrażliwości wartości minimalne i maksymalne.

Dyskontowanie

We wskazaniu przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej w analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;

- brak dyskontowania kosztów i efektów.

We wskazaniu hiperurykemia w zespole rozpadu guza w związku z 7-dniowym horyzontem analizy nie dyskutowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

Analiza wrażliwości

Aby zbadać wpływ niepewności związanej z oszacowaniami poszczególnych parametrów, wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości.

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 36. Scenariusze w analizie wrażliwości.

Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	5% dla kosztów i efektów 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów brak dyskontowania kosztów i efektów	zgodnie z zaleceniami AOTM/AOTMiT
dawkowanie allopurinolu	300 mg – wartość przyjęta na podstawie dawki stosowanej w badaniach klinicznych	251 mg – dawka stosowana przez pacjentów w Polsce 400 mg – DDD podane na stronie WHO	stosowanie przez pacjentów odmiennych dawek allopurinolu
odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl	stała wartość w kolejnych latach analizy, obliczona na podstawie punktu końcowego – odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w 52. tygodniu (badanie FACT) – 39% dla allopurinolu	wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6%, wartość uzyskana na podstawie regresji liniowej	brak badań trwających ponad rok, potwierdzających stabilność odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl, po rocznej terapii allopurinolem
średni koszt hospitalizacji w grupie H98	1 905,53 zł – na podstawie JGP, średnia wartość hospitalizacji za rok 2014	wartość maksymalna +50% - 2 858,30 zł wartość minimalna -50% - 952,77 zł	testowanie max i min zakresów zmienności średniego kosztu hospitalizacji w grupie H98
czas trwania zaostrzenia dny moczanowej	średni czas trwania zaostrzenia dny moczanowej ustalony na podstawie dostępnych informacji źródłowych – 5 dni	wartość maksymalna +50% - 7,5 dni wartość minimalna -50% - 2,5 dni	różne przedziały, dotyczące czasu trwania ataku dny moczanowej (3-10; 5-7)
udział pacjentów przerywających leczenie	wartości podane w publikacji Beard 2013	uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywający leczenie	testowanie wpływu stałości (dla wszystkich analizowanych interwencji), wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie na ostateczne wyniki analizy
	cykl F80 [%] F120 [%] A [%]	cykl F80 [%] F120 [%] A [%]	
	1 17 18 12	1 16 16 16	
	2 14 12 9	2 12 12 12	
	3-4 15 12 10	3-4 12 12 12	
	** 12 18 29	* 20 20 20	
		żaden pacjent nie przerywa leczenia	
		cykl F80 [%] F120 [%] A [%]	
		1 0 0 0	
		2 0 0 0	
		3-4 0 0 0	
		* 0 0 0	
prawdopodobieństwo zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach	wartości podane w publikacji Beard 2013 Int. F80 F120 A p. 0,751 0,755 0,747	uśredniona wartość prawdopodobieństwa zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia dla wszystkich interwencji – 0,751	testowanie wpływu stałości (dla wszystkich analizowanych interwencji), wartości prawdopodobieństwa

Zmienna testowana	Analiza podstawowa				Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych						zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych
użyteczność dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	wartości podane w publikacji Beard 2013				uśredniona wartość użyteczności dla wszystkich interwencji – 0,702	testowanie wpływu stałości (dla wszystkich analizowanych interwencji), wartości użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych na ostateczne wyniki analizy
	Int.	F80	F120	A		
	u.	0,702	0,700	0,704		
horyzont analizy	5 lat – czas trwania badań, dodatkowo, przy założonym odsetku pacjentów przerywających leczenie liczba pacjentów wciąż otrzymujących leczenie jest bliska 0				1 rok	testowanie wpływu czasu horyzontu analizy

F80- febeksostat 80, F120 – Febeksostat 120, A – allopurinol, m. – miesiąc, ** - kolejne lata; Int. – interwencja; p. – prawdopodobieństwo; u. – użyteczność.

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 37. Scenariusze w analizie wrażliwości.

Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
dawkowanie allopurinolu	349,9 mg	200 mg 600 mg	analiza podstawowa: średnia dawka z badania FLORENCE analiza wrażliwości: dawka minimalna i maksymalna z badania FLORENCE
czas trwania leczenia febeksostatem lub allopurinolem – horyzont analizy	7 dni	9 dni	analiza podstawowa: czas trwania obserwacji w badaniu FLORENCE analiza wrażliwości: maksymalny czas terapii z badania FLORENCE a także maksymalny czas terapii z wytycznych klinicznych
wartości użyteczności wykorzystane w analizie ilorazu kosztów i efektów	0,79	0,64 0,88	średnia, minimalna i maksymalna wartość z badań zidentyfikowanych w przeglądzie Shabaruddin 2013 ^{Błąd! Nie zdefiniowano zakładek.}
Odpłatność za febeksostat	ryczałt	50%	analiza podstawowa: spójność z odpłatnością za allopurinol analiza wrażliwości: wartość wynikająca z ustawy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Kategoria	Febeksostat 80	Febeksostat 120	Allopurinol	Różnica febeksostat 80 vs allopurinol	Różnica febeksostat 120 vs allopurinol	
Perspektywa NFZ						
Koszty [zł]						
substancja czynna	319,80	434,16	168,76	151,04	265,40	
zaostrzenia	leczenie hospitalizacyjne	1 230,70	1 257,53	1 230,41	0,30	27,13

Kategoria		Febeksostat 80	Febeksostat 120	Allopurinol	Różnica febeksostat 80 vs allopurinol	Różnica febeksostat 120 vs allopurinol
	leczenie ambulatoryjne	21,90	22,38	21,89	0,01	0,48
SUMA		1 572,40	1 714,07	1 421,06	151,34	293,01
QALY						
QALY		3,33	3,32	3,31	0,02	0,01
ICUR [zł/QALY]					6 833,40	23 314,97
Perspektywa wspólna						
Koszty						
substancja czynna		2 617,78	2 362,08	232,17	2 385,61	2 129,91
zaostżenia	leczenie hospitalizacyjne	1 230,70	1 257,53	1 230,41	0,30	27,13
	leczenie ambulatoryjne	143,08	146,19	143,04	0,03	3,15
SUMA		3 991,56	3 765,81	1 605,62	2 385,94	2 160,19
QALY						
QALY		3,33	3,32	3,31	0,02	0,01
ICUR [zł/QALY]					107 732,33	171 885,79

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie febeksostatu w miejsce allopurinolu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania febeksostat 80 mg vs allopurinol wyniósł **6 833,40 zł/QALY**, natomiast dla porównania febeksostat 120 mg. vs allopurinol wyniósł **23 314,97 zł/QALY**. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy wspólnej stosowanie febeksostatu w miejsce allopurinolu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania febeksostat 80 mg vs allopurinol wyniósł **107 732,33 zł/QALY**, natomiast dla porównania febeksostat 120 mg. vs allopurinol wyniósł **171 885,79 zł/QALY**. Dla porównania febeksostat 80 mg. vs allopurinol wartość współczynnika ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast dla porównania febeksostat 120 mg. vs allopurinol wartość współczynnika ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności.

Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej w 7 dniowym horyzoncie czasowym.

Koszt całkowity terapii		koszt inkrementalny	cena progowa netto	QALY	CER	
febeksostat	allopurinol				febeksostat	allopurinol
Perspektywa NFZ						
6,10 zł	3,01 zł	3,09 zł	9,60 zł	0,02	400,72 zł	197,83 zł
Perspektywa wspólna						
33,16 zł	4,14 zł	29,02 zł	9,63 zł	0,02	2 180,15 zł	272,16 zł

Analiza przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego tj. NFZ wykazała, że całkowite koszty 7 dniowej terapii febeksostatem wynoszą 6,10 zł i są **o 3,09 zł** wyższe od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu, równych 3,01 zł, natomiast z perspektywy wspólnej całkowite koszty 7-dniowej terapii febeksostatem wynoszą 33,16 zł i są **o 29,02 zł** wyższe od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu, równych 4,14 zł.

Wyniki analizy progowej

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Dla omawianej interwencji medycznej, z perspektywy NFZ, wyznaczenie progowej ceny zbytu jest niezasadne, gdyż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Adenuric, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto febuksostatu może być dowolnie wysoka (ICER jest poniżej progu a limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny)

Z perspektywy wspólnej cena zbytu netto febuksostatu 80 mg, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu - 119 577 zł, wynosi 123,61 zł, natomiast dla dawki 120 mg wynosi 79,44 zł.

Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii febuksostatem zrównają się z kosztami terapii allopurinolem przy cenie zbytu netto Adenuricu 120 mg równej 9,60 zł z perspektywy NFZ oraz 9,63 zł z perspektywy wspólnej.

W związku z tym, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne wykazujące wyższość ocenianej interwencji (w obu wskazaniach) nad refundowanym komparatorem w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wyniki analiz wrażliwości

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

Tabela 40. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości - perspektywa NFZ.

Czynnik podlegający zmianie		Febeksostat 80	Febeksostat 120	Allopurinol	Różnica Febeksostat 80 vs Allopurinol	Różnica Febeksostat 120 vs Allopurinol	ICUR (zł/QALY) Febeksostat 80 vs Allopurinol	ICUR (zł/QALY) Febeksostat 120 vs Allopurinol	Cena progowa
Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszty (zł)	1 572,40	1 714,07	1 421,06	151,34	293,01	6 954,75	23 153,57	nd.
	QALY	3,24	3,23	3,22	0,02	0,0127			
Brak dyskontowania efektów	Koszty (zł)	1 572,40	1 714,07	1 421,06	151,34	293,01	6 544,55	23 777,26	nd.
	QALY	3,56	3,55	3,54	0,02	0,01			
Brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszty (zł)	1 715,84	1 859,26	1 553,84	162,01	305,43	7 005,87	24 784,65	nd.
	QALY	3,56	3,55	3,54	0,02	0,01			
Dawka allopurinolu stosowana przez polskich pacjentów	Koszty (zł)	1 572,40	1 714,07	1 393,50	178,9	320,58	8 078,00	25 508,25	nd.
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01			
Dawka allopurinolu podana na stronie WHO	Koszty (zł)	1 572,40	1 714,07	1 477,31	95,09	236,76	4 293,39	18 838,90	nd.
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01			
Wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6%, w przypadku allopurinolu	Koszty (zł)	1 572,40	1 714,07	1 438,62	133,78	275,45	zdominowana	zdominowana	nd.
	QALY	3,33	3,32	3,34	-0,01	-0,02			
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 +50%	Koszty (zł)	2 187,75	2 342,84	2 036,26	151,49	306,58	6 840,11	24 394,17	nd.
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01			
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 -50%	Koszty (zł)	957,05	1 085,31	805,86	151,19	279,45	6 826,68	22 235,76	nd.
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01			
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej +50%	Koszty (zł)	1 583,35	1 725,26	1 432,01	151,34	293,25	6 833,51	23 334,17	nd.
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01			
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej -50%	Koszty (zł)	1 561,45	1 702,89	1 410,11	151,34	292,77	6 833,28	23 295,77	nd.
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01			
Uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie	Koszty (zł)	1 536,60	1 707,36	1 435,70	100,9	271,66	7 587,93	27 294,32	nd.
	QALY	3,32	3,32	3,31	0,01	0,01			
Żaden pacjent nie przerywa leczenia	Koszty (zł)	2 151,08	2 663,19	1 871,05	280,03	792,14	3 621,58	9 778,81	nd.
	QALY	3,44	3,44	3,36	0,08	0,08			
Uśredniona wartość prawdopodobieństwa zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u	Koszty (zł)	1 572,43	1 708,60	1 427,26	145,17	281,33	6 554,77	22 385,54	nd.
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01			

pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych									
Uśredniona wartość użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	Koszty (zł)	1 572,40	1 714,07	1 421,06	151,34	293,01	4 903,42	10 373,01	nd.
	QALY	3,33	3,33	3,3	0,03	0,03			
Horyzont analizy: 1 rok	Koszty (zł)	422,91	527,84	375,58	47,33	152,26	6 414,32	14 696,25	nd.
	QALY	0,72	0,72	0,71	0,01	0,01			

W przypadku perspektywy NFZ, wyniki analizy jednoczynnikowej wykazały, że dla wszystkich analizowanych scenariuszy, leczenie febeksostatem 80 mg w porównaniu z allopurinolem jest kosztowo efektywne. W żadnym scenariuszu inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności nie przekroczył progu 119 577 zł. Czynnikiem w największym stopniu wpływającym na wzrost wartości współczynnika ICUR jest dobową dawką allopurinolu stosowaną przez polskich pacjentów. Terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,01) otrzymano jedynie w przypadku scenariusza: wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

Wyniki analizy jednoczynnikowej wykazały, że dla wszystkich analizowanych scenariuszy, leczenie febeksostatem 120 mg w porównaniu z allopurinolem jest kosztowo efektywne. W żadnym scenariuszu inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności nie przekroczył progu - 119 577 zł. Czynnikiem w największym stopniu wpływającym na wzrost wartości współczynnika ICUR jest uśrednienie wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie. Terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,02) uzyskano jedynie w przypadku scenariusza: wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

Tabela 41. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości - perspektywa wspólna.

Czynnik podlegający zmianie		Febeksostat 80	Febeksostat 120	Allopurinol	Różnica Febeksostat 80 vs Allopurinol	Różnica Febeksostat 120 vs Allopurinol	ICUR (zł/QALY) Febeksostat 80 vs Allopurinol	ICUR (zł/QALY) Febeksostat 120 vs Allopurinol	Cena progowa 80 mg	Cena progowa 120 mg
Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszty (zł)	3 991,56	3 765,81	1 605,62	2 385,94	2 160,19	109 645,59	170 695,90	121,56	79,96
	QALY	3,24	3,23	3,22	0,02	0,01				
Brak dyskontowania efektów	Koszty (zł)	3 991,56	3 765,81	1 605,62	2 385,94	2 160,19	103 178,49	175 293,92	128,78	78
	QALY	3,56	3,55	3,54	0,02	0,01				
Brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszty (zł)	4 262,99	3 996,13	1 752,36	2 510,63	2 243,77	108 570,46	182 076,42	122,72	75,24
	QALY	3,56	3,55	3,54	0,02	0,01				
Dawka allopurinolu stosowana przez polskich pacjentów	Koszty (zł)	3 991,56	3 765,81	1 567,70	2 423,87	2 198,11	109 444,60	174 903,20	121,93	77,57
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01				
Dawka allopurinolu podana na stronie WHO	Koszty (zł)	3 991,56	3 765,81	1 683,01	2 308,55	2 082,80	104 237,90	165 727,81	127,03	83,28
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01				
Wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6%, w przypadku	Koszty (zł)	3 991,56	3 765,81	1 626,59	2 364,97	2 139,22	zdominowana	zdominowana	nd.	n.d.
	QALY	3,33	3,32	3,34	-0,01	-0,02				

allopurinolu										
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 +50%	Koszty (zł)	4 606,92	4 394,58	2 220,82	2 386,09	2 173,75	107 739,05	172 965,00	123,6	78,77
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01				
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 -50%	Koszty (zł)	3 376,21	3 137,04	990,42	2 385,79	2 146,63	107 725,61	170 806,59	123,61	80,12
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01				
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej +50%	Koszty (zł)	4 063,10	3 838,91	1 677,14	2 385,96	2 158,61	107 733,11	171 760,33	123,61	79,37
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01				
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej -50%	Koszty (zł)	3 920,03	3 692,71	1 534,10	2 385,93	2 161,77	107 731,55	172 011,26	123,61	79,52
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01				
Uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie	Koszty (zł)	3 683,46	3 733,55	1 625,18	2 058,27	2 108,37	154 783,99	211 828,70	88,51	65,92
	QALY	3,32	3,32	3,31	0,01	0,01				
Żaden pacjent nie przerywa leczenia	Koszty (zł)	9 093,80	9 193,08	2 222,58	6 871,22	6 970,50	88 863,23	86 049,19	147,36	152,44
	QALY	3,44	3,44	3,36	0,08	0,08				
Uśredniona wartość prawdopodobieństwa zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	Koszty (zł)	3 991,60	3 759,80	1 612,42	2 379,18	2 147,38	107 426,75	170 866,45	123,91	80,08
	QALY	3,33	3,32	3,31	0,02	0,01				
Uśredniona wartość użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	Koszty (zł)	3 991,56	3 765,81	1 605,62	2 385,94	2 160,19	77 305,16	76 473,34	169,71	172,29
	QALY	3,33	3,33	3,3	0,03	0,03				
Horyzont analizy: 1 rok	Koszty (zł)	1 539,80	1 603,22	442,20	1 097,59	1 161,02	148 761,35	112 061,13	102,48	115,85
	QALY	0,72	0,72	0,71	0,01	0,01				

W przypadku perspektywy wspólnej, wyniki analizy jednoczynnikowej wykazały, że dla większości analizowanych scenariuszy, leczenie febeksostatem 80 mg w porównaniu z allopurinolem jest kosztowo efektywne. Tylko w przypadku scenariuszy zakładających uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie oraz jednorocznego horyzontu analizy, współczynnik kosztów-użyteczności przekroczył próg 119 577 zł. Terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,01) uzyskano jedynie w przypadku scenariusza: wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

Dla febeksostatu 120 mg, tylko dla trzech scenariuszy, współczynnik kosztów-użyteczności nie przekroczył progu 119 577 zł, tj. scenariuszy zakładających, że żaden pacjent nie przerywa leczenia, uśrednioną wartość użyteczności oraz jednoroczny horyzont analizy. Terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,02) uzyskano jedynie w przypadku scenariusza: wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza**Tabela 42. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości - hiperurykemia w zespole rozpadu guza.**

Czynnik podlegający zmianie	Koszt całkowity terapii		koszt inkrementalny	cena progowa netto	QALY	CER	
	febeksostat	allopurinol				febeksostat	allopurinol
Perspektywa NFZ							
dawka allopurinolu: 200 mg	6,10 zł	1,72 zł	4,38 zł	5,05 zł	0,02	400,72 zł	113,08 zł
dawka allopurinolu: 600 mg	6,10 zł	5,16 zł	0,94 zł	17,18 zł	0,02	400,72 zł	339,23 zł
horyzont analizy: 9 dni	7,84 zł	3,87 zł	3,97 zł	9,60 zł	0,02	400,72 zł	197,83 zł
minimalna wartość użyteczności: 0,64	6,10 zł	3,01 zł	3,09 zł	9,60 zł	0,01	496,58 zł	245,15 zł
maksymalna wartość użyteczności: 0,88	6,10 zł	3,01 zł	3,09 zł	9,60 zł	0,02	361,15 zł	178,29 zł
odpłatność za febeksostat: 50%	3,61 zł	3,01 zł	0,60 zł	9,60 zł	0,02	237,18 zł	197,83 zł
Perspektywa wspólna							
dawka allopurinolu: 200 mg	33,16 zł	2,37 zł	30,79 zł	3,38 zł	0,02	2 180,15 zł	155,57 zł
dawka allopurinolu: 600 mg	33,16 zł	7,10 zł	26,06 zł	20,07 zł	0,02	2 180,15 zł	466,70 zł
horyzont analizy: 9 dni	42,63 zł	5,32 zł	37,31 zł	9,63 zł	0,02	2 180,15 zł	272,16 zł
minimalna wartość użyteczności	33,16 zł	4,14 zł	29,02 zł	9,63 zł	0,01	2 701,65 zł	337,26 zł
maksymalna wartość użyteczności	33,16 zł	4,14 zł	29,02 zł	9,63 zł	0,02	1 964,84 zł	245,28 zł
odpłatność za febeksostat: 50%	33,16 zł	4,14 zł	29,02 zł	9,63 zł	0,02	2 180,15 zł	272,16 zł

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości przeprowadzona z perspektywy NFZ jak i wspólnej wykazała, iż bez względu na przyjęte założenia koszt terapii febeksostatem pozostaje wyższy od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Prawidłowo jako komparator został wybrany allopurinol natomiast odnalezione badania kliniczne wskazują że dawkowanie przyjęte w badaniach nie odpowiada rzeczywistemu dawkowaniu stosowanego w Polsce. Parametr ten jednak prawidłowo przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla jednego ze wskazań przyjęto CUA a dla drugiego CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawienie wyników z perspektywy pacjenta jest zasadne, gdyż będzie on ponosił wysokie koszty podczas stosowania febuksostatu.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy zwrócić uwagę na rozbieżność dawkowania pomiędzy badaniami klinicznymi a rzeczywistym dawkowaniem stosowanym w Polsce.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Należy zwrócić uwagę, że przyjęty horyzont czasowy dla dawki 80 mg nie jest horyzontem optymalnym gdyż na koniec 5 roku ok. 8% pacjentów nadal stosuje ten lek.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną dla wskazania przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej analizę kosztów-użyteczności natomiast dla wskazania hiperurykemia w zespole rozpadu guza przyjęto analizę minimalizacji kosztów gdyż obserwowanych różnic efektów zdrowotnych nie można przełożyć na różnice w ryzyku zgonu lub w zmianie jakości życia.

Przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy techniki analityczne jak również strukturę modelu należy uznać za prawidłowe. Horyzont czasowy przyjęty w analizach uznano za prawidłowy, choć należy zwrócić uwagę iż w opinii ekspertów klinicznych leczenie dny moczanowej powinno trwać „minimum 2-4 lata, w praktyce przez całe pozostałe życie – 20-30 lat” lub „przewlekłe do utrzymywania stężenia kwasu moczowego <6 mg/dl”. Niemniej jednak horyzont czasowy dla wskazania przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej został

zdefiniowany zgodnie z podejściem w analizach ekonomicznych przeprowadzonych dla kilku innych krajów. Horyzont czasowy dla wskazania hiperurykemia w zespole rozpadu guza jest zgodny z czasem stosowania ocenianej interwencji zawartym w ChPL.

Stany opisane w modelu należy uznać za prawidłowe, nie ma potrzeby uwzględniania śmierci jako stanu pochłaniającego.

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o nowy, opracowany w tym celu przez autorów AE wnioskodawcy model w postaci arkusza Microsoft Office Excel.

Należy jednak podkreślić niejasny opis niektórych założeń np. „uwzględniono również punkt 0 z przypisaną do niego wartością 0, ze względu na uzyskanie lepszego dopasowania prostej regresji do analizowanych danych dla takiej kombinacji wartości – $R^2=0,7079$, dla porównania w przypadku jego nieuwzględnienia - $R^2=0,4174$ ”. Nie jest błędem przyjęcie wartości 0 dla początku terapii gdyż faktycznie w tym czasie odsetek pacjentów wynosił 0, natomiast stwierdzenie, że wprowadzono dodatkowy punkt aby prosta była lepiej dopasowana do pozostałych punktów należy uznać błędne.

Ocena danych wejściowych do modelu

Parametry dotyczące skuteczności klinicznej przyjęto zgodnie z danymi z badań: APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015, które oceniały skuteczność febeksostatu w porównaniu z allopurinolem w analizowanym wskazaniu. Wartości użyteczności w analizie użyteczności kosztów przyjęto w oparciu o dane z przeglądu systematycznego Beard 2013

Znaczącym zarzutem względem wiarygodności otrzymanych wyników analizy jest porównywanie skuteczności febeksostatu w dawkach terapeutycznych z allopurinolem w dawkach suboptymalnych, na co zwracają uwagę wytyczne praktyki klinicznej, opracowania wtórne oraz eksperci kliniczni sugerując, że wynikająca z badań relatywna skuteczność kliniczna allopurinolu może być zaniżona.

Do ograniczeń analizy ekonomicznej wnioskodawcy, można również zaliczyć brak jednoznacznych dowodów potwierdzających stabilność odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl, po rocznej terapii allopurinolem (np. badań trwających ponad rok, badanie EXCEL ze względu na swoją konstrukcję w mniejszym stopniu pozwala wnioskować o stabilności stanu chorych przyjmujących allopurinol niż w przypadku pacjentów przyjmujących febeksostat) (parametr ten testowano w analizie wrażliwości).

Jednym z ograniczeń analizy jest brak zakresów zmienności parametrów użyteczności przyjętych w analizie podstawowej, co wiąże się z brakiem możliwości zbadania wpływu wartości użyteczności na ostateczne wyniki efektów zdrowotnych – QALY.

W celu sprawdzenia wpływu poszczególnych czynników, przyjętych w analizie podstawowej, na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono jednoczynnikowe analizy wrażliwości.

Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Podstawowym ograniczeniem zidentyfikowanym przez Agencję była rozbieżność pomiędzy dawkowaniem allopurinolu przyjętym w analizie ekonomicznej wnioskodawcy a dawkowaniem zalecanym w ChPL dla produktów leczniczych zawierających tę substancję. Maksymalna dawka dla allopurinolu przyjęta w jednym z wariantów analizy wrażliwości jest minimalną dawką zalecaną w ChPL.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest konieczność sprowadzenia jej do oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej oraz ilorazu kosztów i efektów, zamiast obliczenia inkrementalnych współczynników efektywności/użyteczności kosztów (ICER/ICUR) wymaganych w analizach, w których wykazano różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wynika to z faktu, że obserwowanych różnic efektów zdrowotnych nie można przełożyć na różnice w rynku zgonu lub zmiany jakości życia.

Innym ograniczeniem jest niezidentyfikowanie wartości użyteczności specyficznych dla wnioskowanego stanu klinicznego, tj. dla pacjentów leczonych lub zagrożonych zespołem rozpadu guza, poddawanych chemioterapii

z powodu nowotworów krwi. Ograniczenie to starano się zminimalizować, przyjmując w analizie wartość użyteczności zgodnie z badaniami zidentyfikowanymi w przeglądzie systematycznym oceniającymi jakość życia pacjentów poddawanych chemioterapii, narażonych na ryzyko zdarzeń niepożądanych.

Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie odnaleziono informacji o przeprowadzonej walidacji wewnętrznej lub zewnętrznej. Przedstawiono jedynie informacje o odnalezionych analizach ekonomicznych z innych krajów. Odnalezione przez wnioskodawcę analizy ekonomiczne pokrywają się metodologicznie z modelem stworzonym przez wnioskodawcę choć istnieją niewielkie różnice w podejściu i założeniach.

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów obliczeniowych w załączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy zidentyfikowali 7 prac (3 publikacje pełnotekstowe i 4 doniesienie konferencyjne) spełniające kryteria wyszukiwania dotyczących analiz ekonomicznych dla wskazania przewlekłą hiperurykemia w dniu moczanowej. Wyniki oszacowań przedstawionych w tych doniesieniach opisano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Odnalezione analizy ekonomiczne.

Publikacja	Populacja	Interwencja vs. komparator	Wyniki
Gandhi 2015	Dorośli pacjenci z dną moczanową – populacja pacjentów ze Stanów Zjednoczonych	Febuksostat vs. allopurinol	Całkowite koszty leczenia pacjenta w ciągu 5 lat oszacowano na 50 295 USD dla febuksostatu i 48 413 USD dla allopurinolu (koszt inkrementalny 1 882 USD). Oszacowany ICER dla febuksostatu w porównaniu z allopurinolem wyniósł 6 322 USD dla leczenia zakończonego sukcesem w ciągu 5 lat. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że przy proggu gotowości do płacenia wynoszącym 50 000 USD za leczenie zakończone sukcesem, febuksostat był opcją kosztowo-efektywną w porównaniu z allopurinolem. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy proggu gotowości do płacenia wynoszącym 10 000 USD lub 50 000 USD za wyleczenie wyniosło odpowiednio 51,5% i 65%.
Jutkowitz 2014	Pacjenci, dla których febuksostat lub allopurinol są odpowiednim leczeniem obniżającym poziom kwasu moczowego	Febuksostat vs. allopurinol	Allopurinol jest tańszy i bardziej skuteczny niż brak leczenia. Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów dla ustalonej dawki febuksostatu wynosi 40 400 USD/QALY. W przypadku zwiększania dawki febuksostatu leczenie jest bardziej kosztowne i skuteczne niż leczenie allopurinolem w zwiększanej dawce – ICER wynosi 322 800 USD/QALY.
Beard 2014	Dorośli pacjenci z przewlekłą dną moczanową i rozwiniętą hiperurykemią	Febuksostat vs. allopurinol	W przypadku drugiej linii leczenia febuksostatem 80 mg/120 mg ICER/QALY wyniósł 3 578 GBP w porównaniu do leczenia allopurinolem w 5-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że ICER przyjmuje wartości w zakresie 2 550-7 165 GBP/QALY przy zmieniających się parametrach. SMC akceptuje febuksostat jako efektywną kosztowo i właściwą opcję drugiej linii leczenia pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w przypadku, gdy allopurinol jest nieodpowiedni, źle tolerowany lub przeciwwskazany.

Publikacja	Populacja	Interwencja vs. komparator	Wyniki
Cuesta 2012*	Pacjenci z przewlekłą dną moczaniową i hiperurykemią – populacja hiszpańska	Febeksostat vs. allopurinol	Zastosowanie febeksostatu jako pierwszej lub drugiej linii leczenia jest opcją efektywną, a ICER w porównaniu z leczeniem allopurinolem wynosi od 3 800 EUR do 6 600 EUR. Wyniki sugerują, że febeksostat jest leczeniem efektywnym kosztowo, dla którego ICER jest znacznie poniżej progu gotowości do płacenia, wynoszącego w Hiszpanii 30 000 EUR/QALY.
Jackson 2012*	Pacjenci, u których poziom kwasu moczowego w surowicy wynosił >9 mg/dl, wymagający profilaktycznego leczenia dny moczaniowej	Febeksostat vs. allopurinol	Stosując allopurinol 300mg/100mg jako pierwszą linię leczenia uzyskano koszt 9 242,22 USD dla jednego pacjenta przez 5 lat. W przypadku febeksostatu 80 mg lub 120 mg koszt leczenia jednego pacjenta przez 5 lat był wyższy i wynosił odpowiednio 11 616, 79 USD i 14 499,79 USD.
Redding 2011*	Pacjenci z dną moczaniową – populacja kanadyjska	Febeksostat vs. allopurinol	Analiza podstawowa wykazała, że febeksostat jest opcją efektywną kosztowo w porównaniu z allopurinolem – ICER/QALY wynosi 18 395 USD w przypadku pacjentów z zachowanymi funkcjami nerek oraz 15 468 USD w przypadku pacjentów z uszkodzoną funkcją nerek. W probabilistycznej analizie wrażliwości oszacowano, że febeksostat będzie efektywny kosztowo w populacji z zachowaną funkcją nerek z mniej niż 5% prawdopodobieństwem, że ICER przekroczy 33 000 USD/QALY.
Rashid 2010*	Pacjenci z przewlekłą dną moczaniową – populacja pacjentów ze Stanów Zjednoczonych	Febeksostat vs. allopurinol	Przyjmując społeczny próg efektywności kosztowej na poziomie 150 000 USD/QALY, stosowanie febeksostatu w dnie moczaniowej jest efektywne kosztowo w grupie mężczyzn w wieku 55-75 lat. Stosowanie febeksostatu powoduje zwiększenie QALY o 2% w grupie pacjentów z nadwrażliwością na allopurinol. W analizie podstawowej ICER/QALY wynosił 110 701 USD. Allopurinol powinien być rekomendowany jako pierwsza linia leczenia. Febeksostat może być stosowany jako efektywne kosztowo leczenie alternatywne w określonych grupach wiekowych oraz w przypadku nietolerancji allopurinolu.

* abstrakt konferencyjny; QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów.

W przypadku hiperurykemii w zespole rozpadu guza, nie zidentyfikowano żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

Obliczenia własne Agencji

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczaniowej

Wykonano obliczenia własne Agencji uwzględniając dawkę dla allopurinolu równą 600 mg dziennie, zgodnie z maksymalną dawką wskazaną przez Konsultanta Krajowego.

Tabela 45. Obliczenia własne Agencji.

Kategoria	Febeksostat 80	Febeksostat 120	Allopurinol	Różnica febeksostat 80 vs allopurinol	Różnica febeksostat 120 vs allopurinol
Perspektywa NFZ					
Koszty [zł]					
substancja czynna	319,80	434,16	337,52	-17,72	96,64
zaostżenia	leczenie hospitalizacyjne	1 230,70	1 257,53	1 230,41 zł	0,30
	leczenie ambulatoryjne	21,90	22,38	21,89 zł	0,01
SUMA	1 572,40	1 714,07	1 589,82	-17,42	124,25
QALY					

Kategoria		Febeksostat 80	Febeksostat 120	Allopurinol	Różnica febeksostat 80 vs allopurinol	Różnica febeksostat 120 vs allopurinol
QALY		3,33	3,32	3,31	0,02	0,01
ICUR [zł/QALY]					dominujący	9 886,75
Perspektywa wspólna						
Koszty						
substancja czynna		2 617,78	2 362,08	464,35	2 153,44	1 897,74
zaostżenia	leczenie hospitalizacyjne	1 230,70	1 257,53	1 230,41	0,30	27,13
	leczenie ambulatoryjne	143,08	146,19	143,04	0,03	3,15
SUMA		3 991,56	3 765,81	1 837,79	2 153,77	1 928,02
QALY						
QALY		3,33	3,32	3,31	0,02	0,01
ICUR [zł/QALY]					97 249,04	153 411,84

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji z perspektywy NFZ stosowanie febeksostatu w miejsce allopurinolu jest tańsze i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania febeksostat 120 mg. vs allopurinol wyniósł **9 886,75 zł/QALY** natomiast dla porównania febeksostat 80 mg. vs allopurinol terapia febeksostatem okazała się dominująca.

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji z perspektywy wspólnej stosowanie febeksostatu w miejsce allopurinolu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania febeksostat 80 mg. vs allopurinol wyniósł **97 249,04 zł/QALY**, natomiast dla porównania febeksostat 120 mg. vs allopurinol wyniósł **153 411,84 zł/QALY**. Dla porównania febeksostat 80 mg. vs allopurinol wartość współczynnika ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast dla porównania febeksostat 120 mg. vs allopurinol wartość współczynnika ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności.

Analizując wyniki obliczeń własnych należy mieć na uwadze istotne ograniczenia wynikające z założenia że skuteczność allopurinolu w dawce 600 mg na dzień jest taka sama jak dawki 300 mg. Przy założeniu, że dawka 600 mg jest skuteczniejsza mogłoby się okazać, iż skuteczność febeksostatu jest mniejsza, niestety brak jest badań pozwalających przeprowadzić takie porównanie.

Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Tabela 46. Obliczenia własne Agencji.

Koszt całkowity terapii		koszt inkrementalny	cena progowa netto	QALY	CER	
febeksostat	allopurinol				febeksostat	allopurinol
Perspektywa NFZ						
6,10 zł	6,88 zł	-0,78 zł	nie dotyczy	0,02	400,72 zł	452,30 zł
Perspektywa wspólna						
33,16 zł	9,46 zł	23,70 zł	28,42 zł	0,02	2 180,15 zł	622,26 zł

Analiza przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego tj. NFZ wykazała, że całkowite koszty 7 dniowej terapii febeksostatem wynoszą 6,10 zł i są **o 0,78 zł** niższe od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu, równych 6,88 zł, natomiast z perspektywy wspólnej całkowite koszty 7-dniowej terapii febeksostatem wynoszą 33,16 zł i są **o 23,70 zł** wyższe od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu, równych 9,46 zł.

5.4. Komentarz Agencji

Nie stwierdzono błędów obliczeniowych ani błędów w podejściu analitycznym lub założeniach analizy ekonomicznej wnioskodawcy jednakże należy mieć na uwadze jej ograniczenia.

Celem analizy według autorów analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena ekonomiczna febeksostatu (Adenuric, dawki 80 mg i 120 mg), wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie), a w przypadku dawki 120 mg także w zapobieganiu i leczeniu hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS). Ocenę ekonomiczną febeksostatu przeprowadzono w porównaniu do refundowanej w Polsce terapii opcjonalnej, tj. allopurinolu. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej tj. NFZ oraz pacjenta. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla wskazania "przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej" wskazują iż ocenia technologia jest wysoce kosztowo efektywna z perspektywy NFZ natomiast z perspektywy wspólnej porównanie Febuksostat 80 vs Allopurinol jest kosztowo efektywne (ICUR = 107,7 tys. PLN) a porównanie Febuksostat 120 vs Allopurinol nie jest kosztowo efektywne (ICUR = 171,9 tys. PLN). Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wskazania "hiperurykemia w zespole rozpadu guza" wskazują, iż terapia febeksostatem jest droższa w porównaniu do terapii allopurinolem niezależnie od perspektywy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adenuric w dawce 80 mg i 120 mg zawierającego substancję czynną febeksostat, stosowanych w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie);

oraz dodatkowo stosowanego w dawce 120 mg w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z hiperurykemią, poddanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS).

Scenariusz istniejący analizy zakłada utrzymanie dotychczasowej sytuacji na rynku leków refundowanych, gdzie pacjenci z ww. rozpoznaniem leczenia są allopurinolem.

W scenariuszu nowym przyjęto natomiast założenie, że na listę leków refundowanych wpisany zostanie febeksostat w dawkach 80 mg i 120 mg, który będzie stosowany obok preparatów allopurinolu w ramach wspólnej grupy limitowej (145.0 leki stosowane w leczeniu dny).

Założono, że wnioskowana interwencja będzie dostępna dla pacjenta w obydwu wnioskowanych wskazaniach w aptece w ramach odpłatności ryczałtowej.

W ramach scenariusza nowego wyróżniono trzy warianty, w których jako zmienną przyjęto dobową dawkę allopurinolu, tj. technologii alternatywnej dla febeksostatu:

- **minimalny** – przyjęto największą dawkę, jaką można stosować w przypadku preparatów zawierających allopurinol, tj. 800 mg (800/400, 1 DDD febeksostatu przejmuje 800/400 DDD allopurinolu);
- **najbardziej prawdopodobny** – przyjęto dawkę dobową podaną dla allopurinolu na stronie WHO, tj. 400 mg (400/400, 1 DDD febeksostatu przejmuje 1 DDD allopurinolu);
- **maksymalny** – przyjęto dawkę dla allopurinolu, stosowaną przez polskich pacjentów – 251 mg (251/400, 1 DDD febeksostatu przejmuje 251/400 DDD allopurinolu).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Udziały w rynku dla poszczególnych preparatów oraz populację docelową szacowano, zgodnie z opisem autorów BIA wnioskodawcy, na podstawie danych sprzedażowych obejmujących okres od 2012 do 2015 roku (styczeń-kwiecień). Dane dla produktów Adenuric pochodzą od wnioskodawcy, natomiast dane dla komparatora zaczerpnięto z zasobów informatycznych NFZ.

Dane wejściowe do modelu

Populacja

W BIA wnioskodawcy przyjęto, że populacja docelowa dla wnioskowanej interwencji jest tożsama z liczebnością populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których febeksostat może być zastosowany.

Liczbę pacjentów, którzy stosują obecnie lub będą stosowali febeksostat (w przypadku objęcia wnioskowanych produktów refundacją) oparto na danych udostępnianych przez NFZ (liczba zrefundowanych opakowań preparatów allopurinolu) oraz danych sprzedażowych firmy [redacted] dostarczonych przez wnioskodawcę (liczba sprzedanych opakowań produktów leczniczych Adenuric). Liczbę sprzedanych opakowań produktów zawierających febeksostat oraz allopurinol została przeliczona na liczbę sprzedanych zdefiniowanych dawek dobowych. Na podstawie tychże wartości przedstawiono wyniki BIA.

Oszacowanie liczebności populacji wyłącznie dla na podstawie danych sprzedażowych, jest niezgodne z zapisami Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. W nadesłanych przez wnioskodawcę uzupełnieniach dodatkowo przedstawiono wariant, w którym populację oszacowano na danych epidemiologicznych. W oszacowaniach tych korzystano z "Raportu Instytutu Ochrony Zdrowia. Występowanie i leczenie dny moczanowej w Polsce", w którym chorobowość na dnę moczanową, określoną na podstawie wyników badania kwestionariuszowego, oszacowano na ok. 1%. Następnie wykorzystując dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2014 roku oszacowano liczbę pacjentów z dną moczanową w Polsce. Następnie wykorzystując odsetek pacjentów, u których może rozwinąć się przewlekła dna moczanowa, która charakteryzuje się ostrymi atakami, widocznymi złożami kryształów oraz pojawianiem się guzków dnawych oraz odsetek pacjentów leczonych allopurinolem, u których konieczne jest jego odstawienie z powodu działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami oszacowano populację pacjentów z przewlekłą hiperurykemią, w której nastąpiło już odkładanie złożeń moczanowych, kwalifikujących się do leczenia febeksostatem.

W przypadku hiperurykemii w zespole rozpadu guza, szacunki oparto 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. Dodatkowo liczebność populacji pacjentów z nowotworami krwi oraz umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza szacowano w oparciu o liczbę zabiegów chemioterapii raportowaną przez NFZ.

Koszty

W związku z faktem, że refundacja febeksostatu ma odbywać się w ramach kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę autorzy analizy wnioskodawcy założyli, że istotne dla budżetu płatnika publicznego są wyłącznie koszty analizowanych leków – febeksostatu (produkty Adenuric) oraz allopurinolu (produkty Allupol oraz Milurit). Pozostałe koszty uznano za nieróżniące w zakresie stosowania analizowanych technologii.

Tabela 47 Ceny technologii wnioskowanej oraz technologii alternatywnych (zł) [źródło: BIA wnioskodawcy]

Preparat	Liczba DDD w opakowaniu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Cena za DDD – perspektywa NFZ
Adenuric, febeksostat, 80 mg, 28 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Adenuric, febeksostat, 120 mg, 28 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Allupol, allopurinol, 100 mg, 50 tabl.	12,5	8,61	8,59	5,39	3,22	0,4312
Milurit, allopurinol 100 mg, 50 tabl.	12,5	8,59	8,59	5,39	3,2	0,4312
Milurit, allopurinol, 300 mg, 30 tabl.	22,5	15,06	15,06	11,86	3,2	0,5271
Cena za DDD				0,4725		

uśredniona udziałami w rynku sprzedaży*	
---	--

* sprzedaż dobowych dawek

Uwagi analityków Agencji

Agencja uznaje podeście reprezentowane przez autorów BIA wnioskodawcy za zasadne. Leki stosowane w refundacji otwartej nie generują dodatkowych kosztów związanych z podaniem czy też monitorowaniem leczenia, które wykraczają poza rutynową opiekę nad pacjentem z hiperurykemią. Do rozważenia pozostaje kwestia kosztów leczenia działań niepożądanych wśród pacjentów z rozpoznaniem hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej, które wg wyników analizy klinicznej oraz opinii eksperta klinicznych występują częściej po stronie allopurinolu¹.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji.

Populacja		Najbardziej prawdopodobny		Minimalny		Maksymalny	
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Liczebność pacjentów z dną moczanową w Polsce	323 344		129 337		517 350	
	Liczebność populacji obejmująca pacjentów z nowotworami krwi oraz umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza*	849		245		1452	
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	Liczebność populacji wskazanej we wniosku w kolejnych latach analizy – wariant obliczeń oparty na danych sprzedażowych.						
	Preparat	Najbardziej prawdopodobny		Minimalny		Maksymalny	
	Rok	2016	2017	2016	2017	2016	2017
	Febuksostat 80 mg, 28 tabl.	759	1 143	759	1 143	759	1 143
	Febuksostat 120 mg, 28 tabl.	403	598	403	598	403	598
	Liczebność populacji wskazanej we wniosku w kolejnych latach analizy – wariant obliczeń oparty na danych epidemiologicznych.						
	Rok	2016	2017	2016	2017	2016	2017
	Febuksostat 80 mg, 28 tabl.	882	882	882	882	882	882
	Febuksostat 120 mg, 28 tabl.	1 274	1 274	656	656	1 892	1 892

* Obliczono na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych wybranych nowotworów oraz przy użyciu wskaźnika umiarkowanego/wysokiego ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza oszacowano na ~12 (6,0-18,0%).

Tabela 49. Dane refundacyjne allopurinolu w roku 2014 – dane NFZ.

Nazwa leku	Liczba pacjentów (niepowtarzalny PESEL)	Liczba pacjentów	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji
Allupol, allopurinol, 100 mg, 50 tabl.	61785	142319	248261,6	1 147 951,60

¹ Wyniki metaanalizy badań w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem: dla dawki 80 mg: OR=0,84 (95% CI: 0,73; 0,98) oraz dla dawki 120 mg: OR=0,64 (95% CI: 0,48; 0,85). We wskazaniu przewlekła hiperurykemia u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TLS ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zostało uznane za porównywalne.

Milurit, allopurinol 100 mg, 50 tabl.	550988	1420897	2481310,9	11 409 697,91
Milurit, allopurinol, 300 mg, 30 tabl.	277333	584233	1163801,5	11 513 449,77
SUMA	758 215 *	2147449	3893374	24071099,28

* suma z trzech opakowań wynosi 840106

Tabela 50. Liczba pacjentów stosujących allopurinol w poszczególnych rozpoznaniach ICD-10 w roku 2014 – dane NFZ.

Kod ICD-10	Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. (niepowtarzalny PESEL) z poszczególnym rozpoznaniem ICD-10	Liczba pacjentów (niepowtarzalny PESEL) stosujących allopurinol w poszczególnych rozpoznaniach ICD-10
C81	5729	890
C82	3674	986
C83	6315	1786
C84	1314	267
C85	4122	1372
C88	724	258
C90	6477	2170
C91	10664	3664
C92	3134	1106
C93	400	127
C94	896	356
C95	266	77
C96	1658	633
Suma kodów C	45373	13692
M10	189 209	147 078
Suma	228 719	160 770

Przedstawione przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów są niejednoznaczne dlatego obliczenia na podstawie danych sprzedażowych Agencja uznaje za bardziej wiarygodne.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: szacunki oparte na danych sprzedażowych.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	
	2016 rok	2017 rok
Scenariusz istniejący		
Koszty leku Adenuric 80 mg	0	0
Koszty leku Adenuric 120 mg	0	0
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	34 901 002	38 363 149
Koszty sumaryczne	34 901 002	38 363 149
Scenariusz nowy		
Koszty leku Adenuric 80 mg	158 796	238 996
Koszty leku Adenuric 120 mg	85 330	126 776
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	34 790 222	38 175 166
Koszty sumaryczne	35 034 348	38 540 938
Koszty inkrementalne		
Koszty leku Adenuric 80 mg	158 796	238 996
Koszty leku Adenuric 120 mg	85 330	126 776
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	-110 779	-187 984

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	
	2016 rok	2017 rok
Koszty sumaryczne	133 347	177 788

Z oszacowań opartych na danych sprzedażowych wynika, że włączenie preparatów Adenuric 80 mg oraz Adenuric 120 mg na listę leków refundowanych we wskazaniach określonych wnioskiem spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Inkrementalny koszt włączenia wnioskowanych leków do refundacji wyniesie w 2016 roku ok. 133,4 tys. PLN, natomiast w drugim roku analizy dodatkowe wydatki wzrosną do poziomu 177,8 tys. PLN.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: szacunki oparte na danych epidemiologicznych.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	
	2016 rok	2017 rok
Scenariusz istniejący		
Koszty leku Adenuric 80 mg	0	0
Koszty leku Adenuric 120 mg	0	0
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	34 901 002	38 363 149
Koszty sumaryczne	34 901 002	38 363 149
Scenariusz nowy		
Koszty leku Adenuric 80 mg	184 330	184 330
Koszty leku Adenuric 120 mg	136 018	136 018
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	34 727 898	38 212 735
Koszty sumaryczne	35 048 245	38 533 083
Koszty inkrementalne		
Koszty leku Adenuric 80 mg	184 330	184 330
Koszty leku Adenuric 120 mg	136 018	136 018
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	-173 104	-150 414
Koszty sumaryczne	147 244	169 933

Z oszacowań opartych na danych epidemiologicznych wynika, że włączenie preparatów Adenuric 80 mg oraz Adenuric 120 mg na listę leków refundowanych we wskazaniach określonych wnioskiem spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Inkrementalny koszt włączenia wnioskowanych leków do refundacji wyniesie w 2016 roku ok. 147,2 tys. PLN, natomiast w drugim roku analizy dodatkowe wydatki wzrosną do poziomu 169,9 tys. PLN.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	W oszacowaniach nie uwzględniono możliwego wzrostu dynamiki sprzedaży leków Adenuric po wprowadzeniu ich do refundacji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Wnioskodawca nie wskazał dlaczego wybrano 2-letni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Za niewystarczający należy uznać opis założeń dotyczących przejścia rynku allopurinolu przez febuksostat.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	W wariantcie opartym na danych sprzedażowych wnioskodawca oparł się na danych z komunikatów DGL NFZ za okres od 2012 do 2015 roku (styczeń-kwiecień). Na podstawie danych z 2015 roku za okres styczeń-lipiec można stwierdzić, iż założenia dotyczące przyszłej sprzedaży allopurinolu są nieco przeszacowane lecz nie ma to dużego wpływu na wyniki analizy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK/?	We wskazaniu hiperurykemii w zespole rozpadu guza lek nie kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej. Założenie takie należało przetestować w analizie wrażliwości.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych

Ocena modelu wnioskodawcy

Wyniki BIA wnioskodawcy zostały przedstawione dla liczebności populacji oszacowanej na podstawie danych sprzedażowych, co jest niezgodne z zapisami Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Dopiero w uzupełnieniach do analiz wnioskodawca przedstawił oszacowania populacji oparte na danych epidemiologicznych.

Wnioskodawca opiera swoje oszacowania na liczbie sprzedanych opakowań produktów Adenuric oraz preparatów zawierających allopurinol w latach 2012 – 2015, co jednocześnie było źródłem danych dla prognozy sprzedaży przedmiotowych produktów w latach odpowiadających zdefiniowanemu horyzontowi czasowemu (2016 – 2017). Należy zauważyć, że informacje dotyczące wpływu na budżet NFZ włączenia do refundacji wnioskowanych produktów oparte są na danych od zleceniodawcy które w nieznacznym stopniu są większe od obecnych trendów sprzedażowych dla interwencji. Dodatkowo wnioskodawca nie wyjaśnił na jakiej podstawie przyjął zaproponowaną wielkość sprzedaży poszczególnych opakowań. Biorąc pod uwagę powyższe, w perspektywie potencjalnej zmiany w statusie refundacyjnym wnioskowanych produktów spadnie ich cena, a zatem dostępność zwiększy się. To z kolei może pociągnąć za sobą większy niż zakładany wzrost popytu na produkty Adenuric, co nie jest odzwierciedlone w przedłożonych przez wnioskodawcę oszacowaniach.

Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, że leczenie febuksostatem w dalszym ciągu dla pacjenta pozostanie terapią znacznie droższą od allopurinolu. Zakładając włączenie febuksostatu do wspólnej z komparatorem

grupy limitowej, cena leków Adenuric będzie znacznie przekraczała obowiązujący w grupie limit finansowania. Koszty dla pacjenta pozostaną więc na podobnym poziomie do aktualnego, a zatem możliwe zwiększenie liczebności populacji nie będzie ściśle uzależnione od kosztów.

Dodatkowo, w przypadku hiperurykemii w zespole rozpadu guza, szacunki oparto na danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w którym identyfikowano jedynie nowotwory z krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, nie uzasadniając na jakiej podstawie te nowotwory zostały wybrane.

Zidentyfikowano błąd przy obliczaniu wyników BIA opartych na danych epidemiologicznych. W tym wariancie obliczeniowym zużycie komparatora tzn. allopurinolu szacowane jest na danych sprzedażowych a nie na danych epidemiologicznych.

Należy podkreślić, że dane dotyczące liczebności populacji obarczone są dużą niepewnością, co potwierdzają również dane NFZ, dlatego obliczenia oparte na danych sprzedażowych należy uznać za bardziej wiarygodne.

Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy przeprowadzonej z perspektywy pacjenta choć biorąc pod uwagę dużą dopłatę pacjenta do ocenianej interwencji taka analiza byłaby użyteczna dla decydentów.

Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: szacunki oparte na danych sprzedażowych.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ – wariant minimalny [PLN]		Perspektywa NFZ – wariant maksymalny [PLN]	
	2016 rok	2017 rok	2016 rok	2017 rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leku Adenuric 80 mg	0	0	0	0
Koszty leku Adenuric 120 mg	0	0	0	0
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	34 901 002	38 363 149	34 901 002	38 363 149
Koszty sumaryczne	34 901 002	38 363 149	34 901 002	38 363 149
Scenariusz nowy				
Koszty leku Adenuric 80 mg	158 796	238 996	158 796	238 996
Koszty leku Adenuric 120 mg	85 330	126 776	85 330	126 776
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	34 679 443	37 987 182	34 831 626	38 245 424
Koszty sumaryczne	34 923 569	38 352 954	35 075 752	38 611 196
Koszty inkrementalne				
Koszty leku Adenuric 80 mg	158 796	238 996	158 796	238 996
Koszty leku Adenuric 120 mg	85 330	126 776	85 330	126 776
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	-221 559	-375 967	-69 376	-117 725
Koszty sumaryczne	22 567	-10 195	174 750	248 047

Z oszacowań opartych na danych sprzedażowych wynika, że włączenie preparatów Adenuric 80 mg oraz Adenuric 120 mg na listę leków refundowanych we wskazaniach określonych wnioskiem w scenariuszu minimalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w pierwszym roku oraz oszczędności w drugim roku analizy. Inkrementalny koszt włączenia wnioskowanych leków do refundacji w scenariuszu minimalnym wyniesie w 2016 roku ok. 22,6 tys. PLN oraz oszczędności w wysokości 10,2 tys. PLN w drugim roku refundacji. W scenariuszu maksymalnym natomiast inkrementalny koszt włączenia wnioskowanych leków do refundacji

wyniesie w 2016 roku ok. 174,7 tys. PLN, natomiast w drugim roku analizy dodatkowe wydatki wzrosną do poziomu 248,0 tys. PLN.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: szacunki oparte na danych epidemiologicznych.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ – wariant minimalny [PLN]		Perspektywa NFZ – wariant maksymalny [PLN]	
	2016 rok	2017 rok	2016 rok	2017 rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leku Adenuric 80 mg	0	0	0	0
Koszty leku Adenuric 120 mg	0	0	0	0
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	34 901 002	38 363 149	34 901 002	38 363 149
Koszty sumaryczne	34 901 002	38 363 149	34 901 002	38 363 149
Scenariusz nowy				
Koszty leku Adenuric 80 mg	184 330	184 330	184 330	184 330
Koszty leku Adenuric 120 mg	132 251	132 251	142 363	142 363
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	34 560 927	38 068 454	34 789 361	38 265 717
Koszty sumaryczne	34 877 508	38 385 035	35 116 054	38 592 410
Koszty inkrementalne				
Koszty leku Adenuric 80 mg	184 330	184 330	184 330	184 330
Koszty leku Adenuric 120 mg	132 251	132 251	142 363	142 363
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	-340 075	-294 695	-111 641	-97 432
Koszty sumaryczne	-23 494	21 886	215 052	229 261

Z oszacowań opartych na danych epidemiologicznych wynika, że włączenie preparatów Adenuric 80 mg oraz Adenuric 120 mg na listę leków refundowanych we wskazaniach określonych wnioskiem w scenariuszu minimalnym spowoduje oszczędności w pierwszym roku oraz wzrost wydatków płatnika publicznego w drugim roku analizy. Inkrementalne oszczędności wynikające z włączenia wnioskowanych leków do refundacji w scenariuszu minimalnym wyniosą w 2016 roku ok. 23,5 tys. PLN oraz dodatkowe koszty w wysokości 21,9 tys. PLN w drugim roku refundacji. W scenariuszu maksymalnym natomiast inkrementalny koszt włączenia wnioskowanych leków do refundacji wyniesie w 2016 roku ok. 215,1 tys. PLN, natomiast w drugim roku analizy dodatkowe wydatki wzrosną do poziomu 229,3 tys. PLN.

Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę iż wnioskodawca zakłada bardzo mały udział febeksostatu w całej grupie limitowej osiągający poziom ok. 0,5-1%, w Agencji przeprowadzono obliczenia własne biorąc pod uwagę opinie eksperta klinicznego, który wskazał, że udział ten może wynieść ok. 10%. W tabelach poniżej znajdują się wyniki odpowiednich obliczeń Agencji.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: szacunki oparte na danych sprzedażowych - obliczenia Agencji.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	2016 rok	2017 rok
Scenariusz istniejący		
Koszty leku Adenuric 80 mg	0	0

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	2016 rok	2017 rok
Koszty leku Adenuric 120 mg	0	0
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	34 901 002	38 363 149
Koszty sumaryczne	34 901 002	38 363 149
Scenariusz nowy		
Koszty leku Adenuric 80 mg	2 538 456 zł	3 820 505 zł
Koszty leku Adenuric 120 mg	1 364 055 zł	2 026 596 zł
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	31 786 358 zł	33 674 326 zł
Koszty sumaryczne	35 688 869 zł	39 521 427 zł
Koszty inkrementalne		
Koszty leku Adenuric 80 mg	2 538 456 zł	3 820 505 zł
Koszty leku Adenuric 120 mg	1 364 055 zł	2 026 596 zł
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	-3 114 644 zł	-4 688 824 zł
Koszty sumaryczne	787 867 zł	1 158 277 zł

Z oszacowań opartych na danych sprzedażowych wynika, że włączenie preparatów Adenuric 80 mg oraz Adenuric 120 mg na listę leków refundowanych we wskazaniach określonych wnioskiem spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Inkrementalny koszt włączenia wnioskowanych leków do refundacji wyniesie w 2016 roku ok. 787,9 tys. PLN, natomiast w drugim roku analizy dodatkowe wydatki wzrosną do poziomu 1,2 mln PLN.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: szacunki oparte na danych epidemiologicznych - obliczenia Agencji.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	2016 rok	2017 rok
Scenariusz istniejący		
Koszty leku Adenuric 80 mg	0	0
Koszty leku Adenuric 120 mg	0	0
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	34 901 002	38 363 149
Koszty sumaryczne	34 901 002	38 363 149
Scenariusz nowy		
Koszty leku Adenuric 80 mg	2 478 858 zł	2 478 858 zł
Koszty leku Adenuric 120 mg	1 763 685 zł	1 763 685 zł
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	31 510 201 zł	34 995 038 zł
Koszty sumaryczne	35 752 744 zł	39 237 581 zł
Koszty inkrementalne		
Koszty leku Adenuric 80 mg	2 478 858 zł	2 478 858 zł
Koszty leku Adenuric 120 mg	1 763 685 zł	1 763 685 zł
Koszty leku Allopurinol (łącznie wszystkie preparaty)	-3 390 801 zł	-3 368 111 zł
Koszty sumaryczne	851 742 zł	874 432 zł

Z oszacowań opartych na danych epidemiologicznych wynika, że włączenie preparatów Adenuric 80 mg oraz Adenuric 120 mg na listę leków refundowanych we wskazaniach określonych wnioskiem spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Inkrementalny koszt włączenia wnioskowanych leków do refundacji wyniesie w 2016 roku ok. 851,7 tys. PLN, natomiast w drugim roku analizy dodatkowe wydatki wzrosną do poziomu 874,4 tys. PLN.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adenuric w dawce 80 mg i 120 mg zawierającego substancję czynną febuksostat, stosowanych w leczeniu: dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) oraz dodatkowo stosowanego w dawce 120 mg w leczeniu: dorosłych pacjentów z hiperurykemią, poddanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS).

Scenariusz istniejący analizy zakłada utrzymanie dotychczasowej sytuacji na rynku leków refundowanych, gdzie pacjenci z ww. rozpoznaniami leczenia są allopurinolem. W scenariuszu nowym przyjęto natomiast założenie, że na listę leków refundowanych wpisany zostanie febuksostat w dawkach 80 mg i 120 mg, który będzie stosowany obok preparatów allopurinolu w ramach wspólnej grupy limitowej (145.0 leki stosowane w leczeniu dny). Założono, że wnioskowana interwencja będzie dostępna dla pacjenta w obydwu wnioskowanych wskazaniach w aptece w ramach odpłatności ryczałtowej.

Z oszacowań wynika, że włączenie preparatów Adenuric 80 mg oraz Adenuric 120 mg na listę leków refundowanych we wskazaniach określonych wnioskiem spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w wysokości ok. 130 tys. PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 170 tys. PLN w drugim roku refundacji.

Na uwagę zasługuje niepewność w oszacowaniu optymalnego dawkowania allopurinolu oraz w oszacowaniu udziału w rynku febuksostatu po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Należy podkreślić, że dane dotyczące liczebności populacji obarczone są dużą niepewnością, co potwierdzają również dane NFZ, dlatego obliczenia oparte na danych sprzedażowych należy uznać za bardziej wiarygodne.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przedstawił propozycję rozwiązania, które pozwala na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem febuksostatu ze środków publicznych, polegające na wprowadzenia odpowiedników dla substancji czynnej rytuksymab. W analizie przedstawiono możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innej grupy terapeutycznej ze względu na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanym wysokości z grupy leków stosowanych w leczeniu hiperurykemii. Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla rytuksymabu, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2016 r. Rytuksymab jest stosowany w programach lekowych i refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tych leków spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnego preparatu. Wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje ograniczenie wydatków szpitali związanych z zakupem leków, a ze strony NFZ – ograniczenie wydatków refundacyjnych. Wprowadzenie mechanizmu zmuszającego podmioty zawierające umowy z NFZ na prowadzenie leczenia w ramach programów lekowych z użyciem rytuksymabu do stosowania tańszych odpowiedników przyczyni się do automatycznego przejęcia całości rynku przez tańsze odpowiedniki. AR przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (proponowane rozwiązanie nie spowoduje żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców - rytuksymab jest stosowany w programach lekowych i refundowany w 100%.) w horyzoncie 2 lat

Tabela 58. Wyniki analizy racjonalizacyjnej.

I rok	II rok
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet	
174 750 PLN	248 047 PLN
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej – wielkość uwolnionych środków	
10 250 077 PLN	10 250 077 PLN
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia w wariacie maksymalnym	
-10 075 327 PLN	-10 002 030 PLN

Wdrożenie powyżej opisanego rozwiązania spowoduje uwolnienie **10 250 077 PLN** zarówno w 1., jak i w 2. roku objętym horyzontem analizy, co kompensuje wydatki NFZ spowodowane wprowadzeniem refundacji preparatu leczniczego Adenuric we wnioskowanym wskazaniu.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Adenuric we wskazaniu przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej oraz hiperurykemia w TLS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.10.2015 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „febuxostat”. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 rekomendację negatywną oraz 6 rekomendacji pozytywnych (5/6 ogranicza wnioskowaną populację do osób, które nie mogą być leczone allopurinolem), które odnoszą się do przewlekłej hiperurykemia w dnie moczanowej. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę febuxostatu nad allopurinolem w redukcji poziomu kwasu moczowego w surowicy do wartości <6mg/dl (360 µmol/l) oraz na efektywność kosztową leku w przypadku, gdy allopurinol nie może być zastosowany. Podkreślono również fakt, że dawkowanie febuxostatu, w przeciwieństwie do allopurinolu, nie wymaga dostosowania do stanu czynności nerek. W uzasadnieniu rekomendacji negatywnych wskazano, że w przypadku większości badań febuxostat porównywano z suboptymalnymi dawkami allopurinolu (do 300 mg/dzień) oraz zwrócono uwagę na brak wyższej skuteczności febuxostatu nad allopurinolem w odniesieniu do istotnych dla pacjenta efektów zdrowotnych, w tym redukcji ostrych napadów dny moczanowej i guzków dnawych, lub poprawy jakości życia.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do stosowania febuxostatu w przewlekłej hiperurykemia w TLS.

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Adenuric

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2014, 2015	Leczenie przewlekłej hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej	<p>2015: PBAC rekomenduje finansowanie preparatu Adenuric (febuxostat 80 mg i 120mg) u pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania i/lub brakiem tolerancji na allopurinol.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Istnieje kliniczna konieczność alternatywnego leczenia względem probenecydu w przedmiotowej populacji pacjentów. Ze względu na zaproponowaną cenę we wniosku, febuxostat stanowi kosztowo-efektywne leczenie w porównaniu z probenecydem w ramach drugiej linii terapii celowanej.</p> <p>2014: PBAC nie rekomenduje finansowania preparatu Adenuric (febuxostat, tabletki 80 mg i 120mg) we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Nie wykazano wyższości febuxostatu nad allopurinolem. Badania kliniczne ogólnie nie wskazują na wyższą skuteczność febuxostatu nad allopurinolem w odniesieniu do istotnych dla pacjenta efektów zdrowotnych, w tym redukcji ostrych napadów dny moczanowej i guzków dnawych, lub poprawy jakości życia.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), 2014</p>	<p>Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej</p>	<p>PTAC rekomenduje finansowanie febeksostatu ze średnim priorytetem dla pacjentów z oporną na leczenie dną moczanową.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W przypadku większości badań febeksostat porównywano z suboptymalnymi dawkami allopurinolu (do 300 mg/dzień). Mimo, że zaletą febeksostatu w stosunku do allopurinolu jest brak konieczności miaroczkowania dawki, to jego cena przewyższa koszt allopurinolu i probenecydu. Uwzględniono również kwestie bezpieczeństwa febeksostatu związaną podniesieniem poziomu enzymów wątrobowych o 3-5% oraz nieistotnego, ale wyższego wskaźnika zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z allopurinolem w stężeniu 300 mg. W rekomendacji wzięto pod uwagę ograniczenia organizacji EMEA na temat stosowania febeksostatu u osób z poważnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.</p>
<p>Scottish Medical Consortium (SMC), 2010</p>	<p>Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej</p>	<p>SMC rekomenduje finansowanie preparatu Adenuric (febeksostat, tabletki 80 mg i 120mg) w przypadku, gdy leczenie allopurinolem jest nieodpowiednie, nietolerowane lub przeciwwskazane.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Febeksostat jest lepszy od allopurinolu w dawce 300 mg/dzień w redukcji poziomu kwasu moczowego w surowicy do wartości <6mg/dl, (360 μmol/l) u pacjentów z hiperurykemią i dną moczanową. (maksymalna dopuszczalna dawka allopurinolu to 900 mg). Wykazano korzyść ekonomiczną w przypadku stosowania febeksostatu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na allopurinol, lub z przeciwwskazaniem/nietolerancją na allopurinol.</p>
<p>Haute Autorité de Santé (HAS), 2009</p>	<p>Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej</p>	<p>HAS rekomenduje finansowanie leku Adenuric (febeksostat 80 mg i 120mg)</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wykazano wyższość preparatu Adenuric nad allopurinolem w zakresie normalizacji poziomu kwasu moczowego w surowicy poniżej 60 mg/l. Skuteczność udokumentowano także u pacjentów z umiarkowanym/średnim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny odpowiednio 60-89/3- 59 ml/min). Leczenie preparatem Adenuric zapewnia niewielką poprawę względem aktualnie stosowanej terapii allopurinolem.</p>
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2011</p>	<p>Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej</p>	<p>CADTH rekomenduje finansowanie febeksostatu u pacjentów z objawową dną moczanową i udokumentowaną nadwrażliwością na allopurinol.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W trzech podwójnie zaślepionych badaniach RCT oraz przeglądzie systematycznym wykazano statystycznie znamienne wyższy odsetek pacjentów z poziomem kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl w porównaniu z allopurinolem, przy czym w dwóch badaniach odsetek pacjentów wymagających leczenia z powodu zaostrzeń dny moczanowej nie różnił się znamienne statystycznie między porównywanymi terapiami, a w jednym odsetek ten był większy w ramieniu febeksostatu; • Febeksostat jest znacznie droższy od allopurinolu; • Mechanizm działania obu leków jest podobny, dlatego febeksostat nie był uważany jako przydatna alternatywa dla pacjentów nieskutecznie leczonych allopurinolem. Nieliczne doniesienia sugerują, że febeksostat może stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów z nadwrażliwością na allopurinol.
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008</p>	<p>Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>NICE rekomenduje febeksostat w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej u pacjentów z nietolerancją na allopurinol lub z przeciwwskazaniem do stosowania tego leku.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Chociaż przedstawiono dowody na większą skuteczność febeksostatu w porównaniu ze stałymi dawkami allopurinolu w obniżaniu poziomu kwasu moczowego w surowicy, to nie wykazano efektywności klinicznej i kosztowej względem allopurinolu miaroczkowanym zgodnie z wytycznymi z ustalonymi wytycznymi praktyki klinicznej. Sugeruje się, że febeksostat powinien stanowić opcję terapeutyczną w postępowaniu z przewlekłą hiperurykemią w dnie moczanowej dla pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do stosowania allopurinolu.</p>

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Adenuric 80 mg			
Austria	100%	Grupa ciemnożółta [w oryginale: dark yellow box]:leczenie przewlekłej hiperurykemii, gdy wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i/lub zapalenie stawów dnawe obecnie lub w wywiadzie), w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują alternatywnych leków z grupy zielonej [w oryginale: green box] (M04AA), lub w przypadku, gdy leki alternatywne z grupy zielonej (M04AA) są przeciwwskazane, lub gdy nie udało się obniżyć poziomu kwasu moczowego poniżej 6 mg/dl pomimo zastosowania odpowiednich dawek leków. Poziom kwasu moczowego należy kontrolować co 3 miesiące. Terapię należy kontynuować jedynie, gdy pacjent na nią odpowiada (obniżenie poziomu kwasu moczowego <5 mg/dl). Przerwanie terapii można rozważyć po uzyskaniu poziomu kwasu moczowego <6 mg/d utrzymującego się przynajmniej przez 1 rok pod warunkiem kontroli co pół roku.	Nie
Belgia	85%	80 i 120 mg: Warunki refundacji: klasa 2 –kategoria Bf- rozdział IV (refundacja pod pewnymi warunkami: zgoda lekarza lub Kasy Chorych na okres 6 miesięcy, odnawiana na okres 6 miesięcy, odnawiana na okres 12 miesięcy): środek jest refundowany w kategorii B w przypadku podaży w leczeniu hiperurykemii u pacjentów: (a) z udokumentowanym brakiem tolerancji allopurinolu w przypadku co najmniej jednego z poniższych stanów: (1) udokumentowany zespół Lyella lub Stevensa-Johnsona wywołany przez allopurinol lub (2) udokumentowana wysypka plamisto-grudkowa, która ustąpiła po zaprzestaniu leczenia allopurinolem i pojawiła się ponownie po ponownym włączeniu allopurinolu lub (3) udokumentowana anemia aplastyczna lub leukopenia związana z allopurinolem lub (4) udokumentowane zapalenie wątroby bądź śródmiąższowe zapalenie erek związane z allopurinolem lub (5) udokumentowane niedopuszczalne działania uboczne związane z allopurinolem; (b) u pacjentów, u których allopurinol jest przeciwwskazany, niewydolność wątroby; (c) u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCl 30-59 ml/min), i u których pomimo powolnego dostosowywania dawki zgodnie z wytycznymi EULAR osiąga się niewystarczający efekt działania allopurinolu z powodu stosowania suboptymalnych dawek spowodowanych obecnością czynników ograniczających wysokość dawki; (d) u pacjentów, u których pomimo zastosowania leczenia allopurinolem, włączonego zgodnie z wytycznymi EULAR w dawce zależnej od efektu działania, w ciągu co najmniej 10 tygodni poziom kwasu moczowego nie obniżył się poniżej 6 mg/dl lub wzrósł ponownie do wartości 6 mg/dl lub wyższych.	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Czechy	100%	Leczenie drugiego rzutu w przypadku, gdy allopurinol jest przeciwwskazany, źle tolerowany lub nie udaje się osiągnąć poziomu kwasu moczowego 360 µmol/l	Nie
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Estonia	72,11%	Oficjalne zatwierdzenie ceny w Estonii nie jest wymagane. Odsetek refundacji: opublikowany 50/75/90%, rzeczywisty 45/72/87%. Wskazania refundacyjne: 50%: wszyscy pacjenci cierpiący z powodu dny; 75%: leczenie dny w przypadku gdy allopurinol jest przeciwwskazany lub wystąpiło działanie niepożądane uniemożliwiające zwiększenie dawki allopurinolu; 90%: leczenie dny w przypadku, gdy allopurinol jest przeciwwskazany lub wystąpiło działanie niepożądane uniemożliwiające zwiększenie dawki allopurinolu lub kontynuację leczenia allopurinolem, pacjenci powyżej 63. roku życia.	Nie
Finlandia	35%	Jeśli wydatki poczynione przez pacjenta na leki w ciągu roku kalendarzowego przekraczając 670 EUR, wartość po przekroczeniu tej kwoty jest w całości refundowana, Dopłata w wysokości 1,50 EUR występuje w przypadku każdego zakupu leku po osiągnięciu uprawnionej kwoty.	Nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Francja	65%	Nie	Nie
Grecja	75%	Ogólnie rabaty przysługują wszystkim refundowanym produktom, stąd brak refundacji specyficznej dla produktu	Nie
Hiszpania	90%	VISADO: refundacja recepty jest zatwierdzona przez drugiego lekarza Narodowej Służby Zdrowia	Nie
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Irlandia	100%	Ogólnie rabaty przysługują wszystkim refundowanym produktom, stąd brak refundacji specyficznej dla produktu	Nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	31,44%	Wskazania refundacji: M10.0, M10.1, M10.2, M10.3, M10.4, M10.9. Ograniczenia refundacji: jedynie dla pacjentów, którzy nie tolerują allopurinolu.	Nie
Luksemburg	80%	Nie	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Niemcy	100%	Ogólnie rabaty przysługują wszystkim refundowanym produktom, stąd brak refundacji specyficznej dla produktu	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Słowacja	97,19%	Ograniczenia refundacji – jedynie w reumatologii	Nie
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	70%	Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przypadku nietolerancji allopurinolu lub przeciwwskazań do jego stosowania, gdy wystąpiło już odkładanie się złogów moczianowych (w tym guzki dnawe i/lub zapalenie stawów dnawe obecnie lub w wywiadzie). Akceptowane kody ICD: E79, M10. Lekarze upoważnieni do zalecenia i przepisywania leku: onkolodzy kliniczni, nefrolodzy, ortopedzi, traumatolodzy, reumatolodzy. Lekarze upoważnieni jedynie do zalecenia leku: lekarze rodzinni.	Nie
Wielka Brytania	100%	Anglia i Walia: febeksostat jest zalecany jako opcja w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w przypadku dny jedynie u osób nietolerujących allopurinolu lub, u których stosowanie allopurinolu jest przeciwwskazane. Szkocja: febeksostat jest dopuszczony do ograniczonego użycia w obrębie Narodowej Służby Zdrowia Szkocji w przypadku, gdy leczenie allopurinolem jest niewystarczające, źle tolerowane lub przeciwwskazane.	Nie
Włochy	100%	Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przypadku, gdy obecnie lub w wywiadzie wystąpiły guzki dnawe i/lub dnawe zapalenie stawów u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli przy użyciu allopurinolu, lub nietolerujących go. Specjalna umowa cenowo-ilościowa (roczny limit budżetowy sześć milionów euro w cenach producenta przez pierwsze 12 miesięcy). Podlega corocznej aktualizacji.	Nie
Adenuric 120 mg			
Austria	100%	Grupa ciemnożółta [w oryginale: dark yellow box]: leczenie przewlekłej hiperurykემii, gdy wystąpiło już odkładanie się złogów moczianowych (w tym guzki dnawe i/lub zapalenie stawów dnawe obecnie lub w wywiadzie), w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują alternatywnych leków z grupy zielonej [w oryginale: green box] (M04AA), lub w przypadku, gdy leki alternatywne z grupy zielonej (M04AA) są przeciwwskazane, lub gdy nie udało się obniżyć poziomu kwasu moczowego poniżej 6 mg/dl pomimo zastosowania odpowiednich dawek leków. Poziom kwasu moczowego należy kontrolować co 3 miesiące. Terapię należy kontynuować jedynie, gdy pacjent na nią odpowiada (obniżenie poziomu kwasu moczowego <5 mg/dl).	Nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
		Przerwanie terapii można rozważyć po uzyskaniu poziomu kwasu moczowego <6 mg/d utrzymującego się przynajmniej przez 1 rok pod warunkiem kontroli co pół roku.	
Belgia	85%	Warunki refundacji: klasa 2 –kategoria Bf- rozdział IV (refundacja pod pewnymi warunkami: zgoda lekarza lub Kasy Chorych na okres 6 miesięcy, odnawiana na okres 6 miesięcy, odnawiana na okres 12 miesięcy): środek jest refundowany w kategorii B w przypadku podaży w leczeniu hiperurykემii u pacjentów: (a) z udokumentowanym brakiem tolerancji allopurinolu w przypadku co najmniej jednego z poniższych stanów: (1) udokumentowany zespół Lyella lub Stevensa-Johnsona wywołany przez allopurinol lub (2) udokumentowana wysypka plamisto-grudkowa, która ustąpiła po zaprzestaniu leczenia allopurinolem i pojawiła się ponownie po ponownym włączeniu allopurinolu lub (3) udokumentowana anemia aplastyczna lub leukopenia związana z allopurinolem lub (4) udokumentowane zapalenie wątroby bądź śródmiąższowe zapalenie erek związane z allopurinolem lub (5) udokumentowane niedopuszczalne działania uboczne związane z allopurinolem; (b) u pacjentów, u których allopurinol jest przeciwwskazany, niewydolność wątroby; (c) u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCl 30-59 ml/min), i u których pomimo powolnego dostosowywania dawki zgodnie z wytycznymi EULAR osiąga się niewystarczający efekt działania allopurinolu z powodu stosowania suboptymalnych dawek spowodowanych obecnością czynników ograniczających wysokość dawki; (d) u pacjentów, u których pomimo zastosowania leczenia allopurinolem, włączonego zgodnie z wytycznymi EULAR w dawce zależnej od efektu działania, w ciągu co najmniej 10 tygodni poziom kwasu moczowego nie obniżył się poniżej 6 mg/dl lub wzrósł ponownie do wartości 6 mg/dl lub wyższych.	Nie
Bulgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Estonia	72,11%	Oficjalne zatwierdzenie ceny w Estonii nie jest wymagane. Odsetek refundacji: opublikowany 50/75/90%, rzeczywisty 45/72/87%. Wskazania refundacyjne: 50%: wszyscy pacjenci cierpiący z powodu dny; 75%: leczenie dny w przypadku gdy allopurinol jest przeciwwskazany lub wystąpiło działanie niepożądane uniemożliwiające zwiększenie dawki allopurinolu; 90%: leczenie dny w przypadku, gdy allopurinol jest przeciwwskazany lub wystąpiło działanie niepożądane uniemożliwiające zwiększenie dawki allopurinolu lub kontynuację leczenia allopurinolem, pacjenci powyżej 63. roku życia.	Nie
Finlandia	35%	Jeśli wydatki poczynione przez pacjenta na leki w ciągu roku kalendarzowego przekraczając 670 EUR, wartość po przekroczeniu tej kwoty jest w całości refundowana, Dopłata w wysokości 1,50 EUR występuje w przypadku każdego zakupu leku po osiągnięciu uprawnionej kwoty.	Nie
Francja	65%	Nie	Nie
Grecja	75%	Ogólnie rabaty przysługują wszystkim refundowanym produktom, stąd brak refundacji specyficznej dla produktu	Nie
Hiszpania	90%	VISADO: refundacja recepty jest zatwierdzona przez drugiego lekarza Narodowej Służby Zdrowia	Nie
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Irlandia	100%	Ogólnie rabaty przysługują wszystkim refundowanym produktom, stąd brak refundacji specyficznej dla produktu	Nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	47,16%	Wskazania refundacji: M10.0, M10.1, M10.2, M10.3, M10.4, M10.9. Ograniczenia refundacji: jedynie dla pacjentów, którzy nie tolerują allopurinolu.	Nie
Luksemburg	80%	Nie	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Niemcy	100%	Ogólnie rabaty przysługują wszystkim refundowanym produktom, stąd brak refundacji specyficznej dla produktu	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Słowacja	97,19%	Ograniczenia refundacji – jedynie w reumatologii	Nie
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	70%	Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przypadku nietolerancji allopurinolu lub przeciwwskazań do jego stosowania, gdy wystąpiło już odkładanie się złogów moczianowych (w tym guzki dnawe i/lub zapalenie stawów dnawe obecnie lub w wywiadzie). Akceptowane kody ICD:E79, M10. Lekarze upoważnieni do zalecenia i przepisywania leku: onkolodzy kliniczni, nefrolodzy, ortopedzi, traumatolodzy, reumatolodzy. Lekarze upoważnieni jedynie do zalecenia leku: lekarze rodzinni.	Nie
Wielka Brytania	100%	Anglia i Walia: febuksostat jest zalecany jako opcja w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w przypadku dny jedynie u osób nietolerujących allopurinolu lub, u których stosowanie allopurinolu jest przeciwwskazane. Szkocja: febuksostat jest dopuszczony do ograniczonego użycia w obrębie Narodowej Służby Zdrowia Szkocji w przypadku, gdy leczenie allopurinolem jest niewystarczające, źle tolerowane lub przeciwwskazane.	Nie
Włochy	100%	Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przypadku, gdy obecnie lub w wywiadzie wystąpiły guzki dnawe i/lub dnawe zapalenie stawów u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli przy użyciu allopurinolu, lub nietolerujących go. Specjalna umowa cenowo-ilościowa (roczny limit budżetowy sześć milionów euro w cenach producenta przez pierwsze 12 miesięcy). Podlega corocznej aktualizacji.	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę febuksostat jest finansowany w 16 krajach (w dawce 120 mg – w 15 krajach) UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 10 krajach finansowanie febuksostatu jest ograniczone. Najczęściej finansowanie ograniczone jest do osób z przewlekłą hiperurykemią nietolerujących allopurinolu lub, u których stosowanie allopurinolu jest przeciwwskazane albo nieskuteczne. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie zastosowano instrumentu podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 61. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. Witold Tłustochowicz Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Lek jest inhibitorem oksydazy ksantynowej podobnie jak allopurinol, ale o nieco innym uchwycie działania i składzie chemicznym (nie jest związkiem purynowym). Wobec metabolizowania w wątrobie, na równi z wydalaniem przez nerki jest wydalany z kałem i może być stosowany w łagodnej i umiarkowanej niewydolności nerek bez potrzeby korygowania dawki, podczas gdy dawka allopurinolu musi być dopasowana/obniżona. Brak jest jednak danych dotyczących bardziej zaawansowanej niewydolności nerek. Ze względu na to, że posiada tyko 2 dawki (80 i 120 mg) jest łatwiejszy w użyciu w porównaniu z allopurinolem (stosuje się tylko jedną tabletkę, a miluritu czasem dwie). Z kolei stosując milurit łatwiej jest dopasować dawkę do potrzeb chorego. Allopurinol sporadycznie powoduje reakcje nadwrażliwości (AHS – zespół nadwrażliwości na allopurinol w USA szacowany jest na 1 przypadek na 1000 leczonych), wówczas można zastosować febeksostat. Podobnie u chorych z nieskutecznością terapeutycznej dawki allopurinolu można rozważyć febeksostat.”</p>	<p>„Lek klinicznie jest równoważny z allopurinolem jeśli ten jest stosowany w równoważnych dawkach (W badaniach klinicznych porównywano pełną dawkę febeksostatu do połowy rekomendowanej dawki allopurinolu i był on nieco skuteczniejszy. Pośrednie porównanie danych z piśmiennictwa sugeruje, że pełna dawka allopurinolu jest skuteczniejsza od febeksostatu 120 mg/dz.) . W chwili obecnej miesięczny koszt leczenia febeksostatem (Adenuric 28 tabl.) wynosi 174 zł podczas gdy allopurinolem (milurit) w równoważnej dawce 600 mg 30 zł.”</p>	<p>„Wobec braku istotnej przewagi klinicznej lek powinien być sprzedawany z dopłatą chorego, gdzie limit refundacji stanowi dawka 600 mg allopurinolu (30 zł za miesięczną kurację). W innym przypadku nie znajduję uzasadnienia do refundacji. Do rozważenia jest możliwość refundacji u chorych uczulonych na allopurinol (tylko potwierdzone klinicznie przypadki AHS a nie dyspepsja) lub w przypadku jego nieskuteczności (należy wówczas opisać co to jest dawka terapeutyczna – 600-800 mg/dobę i jaki jest cel terapeutyczny- docelowe stężenie kwasu moczowego). Obydwie sytuacje są wyjątkowo rzadkie a przy braku odpowiedniej wiedzy lekarzy będą zdecydowanie nadużywane wobec leku reklamowanego jako nowoczesny i rewelacyjny. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek brak danych klinicznych aby ten lek preferować.”</p>

<p>Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Powikłana odkładaniem złogów w tkankach dna moczanowa jest konsekwencją wieloletniej nieleczonej hiperurykemii. Aktualnie w praktyce klinicznej dysponujemy tylko jednym lekiem trwale obniżającym stężenie kwasu moczowego we krwi- allopurinolem. Lek jest skuteczny jeżeli jest przyjmowany systematycznie w dawce dostosowanej do stężenia kwasu moczowego oraz funkcji nerek chorego.</p> <p>Część chorych na dny nie toleruje allopurinolu albo też nie jest on u nich skuteczny mimo stosowania dużych dawek leku. Allorurynol powinien być bardzo ostrożnie stosowany w niewydolności nerek.</p> <p>Nieleczona lub źle leczona dna moczanowa prowadzi do wielu powikłań- niepełnosprawności w zakresie układu ruchu oraz chorób sercowo-naczyniowych.</p> <p>Lek febeksostat należący do nowej generacji leków obniżających stężenie kwasu moczowego jest w praktyce klinicznej jedyną alternatywą dla chorych nietolerujących allopurinolu, chorych z niewydolnością nerek oraz dla chorych, u których trzeba szybko obniżyć stężenie kwasu moczowego (taka sytuacja istnieje w u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza), – bo jest znacznie bardziej skuteczny w szybkim obniżeniu kwasu moczowego niż allopurinol”</p>	<p>„Uważam, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych”</p>	<p>„Lek febeksostat należący do nowej generacji leków obniżających stężenie kwasu moczowego jest w praktyce klinicznej jedyną alternatywą dla chorych nietolerujących allopurinolu, chorych z niewydolnością nerek oraz dla chorych, u których trzeba szybko obniżyć stężenie kwasu moczowego (taka sytuacja istnieje w u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza), – bo jest znacznie bardziej skuteczny w szybkim obniżeniu kwasu moczowego niż allopurinol.</p> <p>Z wieloletniej własnej praktyki klinicznej wynika że u części chorych nawet przy właściwie dawkowanych allopurinolu nie udaje się skutecznie obniżyć stężenia kwasu moczowego. U tych chorych często lekiem skutecznym jest febeksostat, ale chorzy często rezygnują z jego dłuższego stosowania po obniżeniu czasowym kwasu moczowego ze względu na cenę leku. Natomiast oczywiste jest że tylko trwale utrzymywanie niskich stężeń kwasu moczowego zapobiega powłaniom ciężkiej dny moczanowej.</p> <p>Dlatego uważam że lek powinien być refundowany”</p>
---	--	---	---

<p>Dr n.med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Adenuric, 80 mg: w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złożeń moczanowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie): Przewlekła hiperurykémia należy do tzw. chorób cywilizacyjnych i jest spowodowana nadmierną konsumpcją mięsa, a alkoholu i owoców morza. Związana jest ze starzeniem się populacji i częstszym występowaniem chorób przewlekłych. Jest czynnikiem ryzyka dny, która może prowadzić do odkładania się w stawach złożeń kryształów moczanu sodu powodując niszczenie chrząstki i nasad kostnych (tworzą się nadżerki), a także otaczających ścięgien i więzadeł, co prowadzi do zniekształceń stawów i niesprawności. W zaawansowanych postaciach choroby złożeń kryształów moczanów odkładają się w dużych stawach i nerkach prowadząc wtórnie do niewydolności nerek. Badania kliniczne wykazały, że Adenuric zmniejsza stężenie kwasu moczowego w płynach ustrojowych i ze względu na główny metabolizm wątrobowy może być lekiem z wyboru u chorych z upośledzoną funkcją nerek</p> <p>Adenuric, 120 mg: w leczeniu przewlekłej hiperurykémii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złożeń moczanowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie). u chorych na nowotworu układu krwiotwórczego z dużą masą guza może na skutek leczenia systemowego lub samoistnie dochodzić do gwałtownego wystąpienia zespołu rozpadu guza tzw. TLS w przebiegu, którego dochodzi do wzrostu stężenia kwasu moczowego w surowicy i w konsekwencji wystąpienia wtórnej niewydolności nerek W badaniu Florence fazy III wykazano skuteczność produktu leczniczego w zapobieganiu i leczeniu zespołu rozpadu guza. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Adenuric u pacjentów z ostrymi, ciężkimi postaciami TLS oraz u chorych, u których stosowano inne produkty obniżające stężenie kwasu moczowego w surowicy bez efektu.”</p>	<p>„Nie ma uzasadnienie dla niestosowania produktu leczniczego dla w/w wskazań”</p>	<p>„Przewlekła hiperurykémia należy do tzw. chorób cywilizacyjnych i jest spowodowana nadmierną konsumpcją mięsa, alkoholu i owoców morza. Związana jest ze starzeniem się populacji i częstszym występowaniem chorób przewlekłych. Jest czynnikiem ryzyka dny, która może prowadzić do odkładania się w stawach złożeń kryształów moczanu sodu powodując niszczenie chrząstki i nasad kostnych (tworzą się nadżerki), a także otaczających ścięgien i więzadeł, co prowadzi do zniekształceń stawów i niesprawności. W zaawansowanych postaciach choroby złożeń kryształów moczanów odkładają się w dużych stawach i nerkach prowadząc wtórnie do niewydolności nerek. Badania kliniczne wykazały, że Adenuric zmniejsza stężenie kwasu moczowego w płynach ustrojowych i ze względu na główny metabolizm wątrobowy może być lekiem z wyboru u chorych z upośledzoną funkcją nerek. U chorych na nowotwory układu krwiotwórczego z dużą masą guza może na skutek leczenia systemowego lub samoistnie dochodzić do gwałtownego wystąpienia zespołu rozpadu guza tzw. TLS, w przebiegu którego dochodzi do wzrostu stężenia kwasu moczowego w surowicy i w konsekwencji wystąpienia wtórnej niewydolności nerek. W badaniu Florence fazy III wykazano skuteczność produktu leczniczego w zapobieganiu i leczeniu zespołu rozpadu guza. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Adenuric u pacjentów z ostrymi, ciężkimi postaciami TLS oraz u chorych, u których stosowano inne produkty obniżające stężenie kwasu moczowego w surowicy bez efektu. Zespół rozpadu guza jest stanem nagłym, w którym trafne i energiczne działanie lekarza decyduje o przeżyciu chorego. Rokowanie jest poważne w przypadku już rozwiniętego zespołu toteż u chorych z dużym ryzykiem TLS konieczna jest profilaktyka”</p>
--	---	---	---

10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.09.2015 r., znak PLR.4600.2423.2015.KWA, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Adenuric (febuxostat), 80 mg, tabletki, tabletki powlekane, 28 szt. kod EAN 5909990761548;
- Adenuric (febuxostat), 120 mg, tabletki powlekane, 28 szt. kod EAN 5909990761562.

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj.

- leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie);
- zapobieganiu i leczeniu 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).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją dla obu produktów leczniczych:

Poziom odpłatności: ryczałt.

Grupa limitowa: 145.0, leki stosowane w leczeniu dny.

RSS: brak.

Problem zdrowotny

Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

Hiperurykemia to stan chorobowy, w którym poziom kwasu moczowego w surowicy jest wyższy niż 7,0 mg/dl (420 $\mu\text{mol/l}$). Hiperurykemia pierwotna spowodowana jest genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami enzymów uczestniczących w przemianie puryn. Hiperurykemia nabyta może być wynikiem zwiększonej podaży puryn w diecie, przyspieszonego rozkładu ATP, zwiększonej podaży fruktozy, zwiększonego rozpadu nukleotydów w ustroju, zmniejszonego wydalania kwasu moczowego przez nerki, innych stanów)

Dna moczanowa to stan zapalny stawów spowodowany krystalizacją moczanu sodu w płynie stawowym, fagocytozą kryształów i powstawaniem ich złogów w tkankach stawowych, a także w innych tkankach i narządach.

Na świecie dna moczanowa występuje u 1,4–3,9% osób dorosłych. W Polsce chorobowość na dnę moczanową w populacji w wieku 15 lat i więcej szacuje się na 1% (mężczyźni 1,3%, kobiety 0,8%). Liczba osób z dną moczanową w Polsce wynosi 380-760 tys. Śmiertelność w przypadku dny moczanowej wynosi 5-20% i jest większa w przypadku chorób współistniejących (m.in. RZS, cukrzyca)

Hiperurykemia w TLS

TLS to zagrażający życiu zespół zaburzeń metabolicznych wynikających z szybkiego rozpadu komórek nowotworowych. Zwykle dochodzi do tego po rozpoczęciu leczenia cytoredukcyjnego, ale niekiedy spontanicznie, przed leczeniem. Najczęściej TLS występuje u chorych na nowotwory o wysokiej frakcji proliferacyjnej, dużej całkowitej masie komórek i dużej podatności na leczenie, ale również w przypadkach nowotworów litych. TLS może mieć postać utajoną (LTLS) lub jawną (CTLS).

W Polsce populacja pacjentów z nowotworami krwi o średnim/wysokim ryzyku wystąpienia TLS może liczyć ok. 2400 osób. Całkowita śmiertelność wśród pacjentów z TLS przekracza 15%; 1/3 osób z TLS wymaga dializ.

Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu hiperurykემii w Polsce refundowane są następujące technologie: Allupol (allopurinol), Milurit (allopurinol) i Fasturtec (rasburykaza).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przedstawione w niniejszym rozdziale wyniki analizy skuteczności nie wykazały znamiennej różnicy między febuksostatem zarówno w dawce 80, jak i 120 mg, a komparatorem w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych. Statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem stwierdzono w zakresie surogatów bezpośrednio związanych z celem terapii - odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy $<6,0$ mg/dzień oraz zmiany stężenia kwasu moczowego (pierwszorzędowy punkt końcowy)

W interpretacji wyników niniejszej analizy klinicznej należy uwzględnić fakt, iż w przypadku dny moczanowej febuksostat w dawkach terapeutycznych (80, 120 mg) porównywano z allopurinolem w dawkach suboptymalnych (100-300 mg). Według aktualnych wytycznych praktyki klinicznej i ekspertów klinicznych optymalna dawka febuksostatu to 300-600 mg/dobę.

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej – febuksostat w dawce 80 mg

Skuteczność febuksostatu w dawce 80 mg w porównaniu z allopurinolem w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w dniu moczanowej oceniano w 4 badaniach RCT: APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015.

We wszystkich 4 RCT włączonych do przeglądu (APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015) zastosowanie febuksostatu w dawce 80 mg wiązało się z większym odsetkiem pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl (**pierwszorzędowy punkt końcowy**) dla wszystkich punktów czasowych, tj. w ciągu ostatnich 3 miesięcy, podczas ostatniej wizyty w 28 tygodniu i 52 tygodniu, w porównaniu do leczenia allopurinolem. Metaanaliza wszystkich 4 prób RCT wykazała istotnie statystycznie większe odsetki pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl (w ciągu ostatnich 3 miesięcy i podczas ostatniej wizyty) w grupie febuksostatu niż w grupie allopurinolu. Metaanaliza badań APEX i FACT wskazała na znamiennej różnicę w odsetku pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu na korzyść wnioskowanego leku. Wyniki badań APEX, FACT i/lub Huang 2014 oraz ich metaanalizy nie wykazały znamiennej różnicy między porównywanymi technologiami w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej.

Wyniki oraz metaanaliza prób klinicznych APEX i FACT wykazała istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do procentowej zmiany poziomu kwasu moczowego w surowicy zarówno pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu, jak i pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty. Wyniki badań Huang 2014 i Xu 2015 oraz ich metaanaliza wskazały na istotne statystycznie różnice na korzyść febuksostatu w odniesieniu do zmiany bezwzględnej poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty. Brak istotnych różnic między porównywanymi technologiami stwierdzono w zakresie pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: zmiany liczby guzków dnawych, zmiany wielkości guzków dnawych.

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej – febuksostat w dawce 120 mg/ml

Skuteczność febuksostatu w dawce 120 mg w porównaniu z allopurinolem w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w dniu moczanowej oceniano w 2 badaniach RCT: APEX i FACT.

Wyniki obu włączonych do analizy badań, APEX i FACT, oraz ich metaanalizy, wskazują na znamiennej statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych febuksostatem w porównaniu do terapii allopurinolem w odniesieniu do odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl (**pierwszorzędowy punkt końcowy**) we wszystkich ocenianych punktach czasowych, tj. w ciągu ostatnich 3 miesięcy, w trakcie pierwszych 8 tygodni, w trakcie pierwszych 28 tygodni, od 9 tygodnia do końca terapii oraz podczas ostatniej wizyty. Dodatkowo w badaniu FACT istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem odnotowano w przypadku odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu terapii.

Jak wskazują wyniki badań APEX i FACT oraz ich metaanaliza, w ramieniu pacjentów stosujących febeksostat w dawce 120 mg odnotowano znamienne statystycznie większą częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni terapii w odniesieniu do grupy pacjentów leczonych allopurinolem. Zastosowanie febeksostatu w dawce 120 mg przyczyniło się do znamiennej redukcji poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu oraz pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty, w porównaniu do terapii allopurinolem. Metaanaliza prób klinicznych APEX i FACT wskazała na istotną statystycznie przewagę ocenianej technologii nad komparatorem w zakresie zmiany poziomu kwasu moczowego w surowicy (pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu oraz pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty). Brak istotnych różnic między porównywanymi technologiami stwierdzono w odniesieniu do zmiany liczby guzków dnawych, wielkości guzków dnawych oraz częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii.

Hiperurykemia w TLS

Do analizy skuteczności febeksostatu w dawce 120 mg w porównaniu z allopurinolem w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii w TLS włączono tylko jedno badanie RCT – FLORENCE.

Zastosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się z istotnie większą redukcją kwasu moczowego w surowicy w porównaniu do leczenia allopurinolem. Istotnych statystycznie różnic między porównywanymi technologiami nie stwierdzono w przypadku względnej zmiany poziomu kreatyniny w osoczu pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu terapii (**pierwszorzędowe punkty końcowe**).

W badaniu FLORENCE wykazano brak znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do **drugorzędowych punktów końcowych**: odsetka pacjentów z utajonym (laboratoryjnym) TLS, odsetka pacjentów z jawnym klinicznie TLS oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią kliniczną.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności - przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

Wskazane przez wnioskodawcę dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa febeksostatu w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w dniu moczanowej, pochodzą z 2 wieloośrodkowych otwartych badań klinicznych: EXCEL (badanie prowadzono w 174 ośrodkach badawczych przez 160 tygodni; do badania włączono 1086 pacjentów, którzy ukończyli badanie FACT lub APEX) i FOCUS (badanie prowadzono w 23 ośrodkach badawczych przez 260 tygodni; do badania włączono 116 pacjentów, którzy ukończyli badanie CONFIRMS).

Wyniki w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych (średnia redukcja liczby guzków dnawych, średnia redukcja całkowitej liczby guzków dnawych, odsetek pacjentów z całkowitą remisją pierwotnych guzków dnawych, częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej) na podstawie otwartego badania fazy przedłużonej (EXCEL) są zgodne z wynikami badań pierwotnych włączonych do analizy głównej. Wyniki otwartego badania EXCEL wskazują, że liczba pacjentów osiągająca poziom kwasu moczowego w surowicy <6 mg/dl po 3 latach trwania badania jest podobna w grupie febeksostatu i allopurinolu, przy czym docelową wartość tego parametru wcześniej osiągają pacjenci leczeni febeksostatem.

Analiza bezpieczeństwa

Przedstawione w niniejszym rozdziale wyniki wskazują na podobny profil bezpieczeństwa porównywanych technologii - dla większości punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Istotnie mniej zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano w grupie febeksostatu 80 mg (metaanaliza 5 RCT) i 120 mg (wynik badania FACT, nieistotny wynik metaanalizy 2 RCT). Znamienne więcej pacjentów leczonych febeksostatem przerywało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych (wynik badania FACT).

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej – febeksostat w dawce 80 mg/m

Metaanaliza badań APEX, CONFIRMS, FACT, Huang 2014 i Xu 2015 wskazała na znamienne mniejszą liczbę raportowanych zdarzeń niepożądanych ogółem w ramieniu ocenianego leku w porównaniu z ramieniem komparatora.

Między porównywanymi technologiami nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, sercowo naczyniowych zdarzeń niepożądanych, zgonów oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej – febeksostat w dawce 120 mg/ml

Wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji odnotowano jedynie w próbie klinicznej FACT, w której istotnie rzadziej raportowano zdarzenia niepożądane ogółem w ramieniu wnioskowanej interwencji w porównaniu z grupą komparatora. Metaanaliza badań APEX i FACT również wykazała istotność statystyczną w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem. Jak wskazują wyniki badania FACT, znamienne więcej pacjentów przerywało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu febeksostatu w porównaniu z ramieniem allopurinolu, zaś w badaniu APEX nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Metaanaliza obu prób klinicznych w zakresie omawianego punktu końcowego nie wykazała znamiennej różnicy między porównywanymi technologiami.

W pozostałych punktach końcowych, tj. poważnych zdarzeniach niepożądanych, zdarzeniach niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic.

Hiperurykemia w TLS

W badaniu FLORENCE nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów leczonych febeksostatem a grupą otrzymującą allopurinol pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W grupie febeksostatu najczęściej raportowano zaburzenia serca (1,2%), zaburzenia żołądkowo jelitowe (1,7%) i zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (1,7%), zaś w grupie komparatora - zaburzenia żołądkowo jelitowe (1,7%), zdarzenia niepożądane na podstawie badań laboratoryjnych (2,9%) i świąd (1,2%).

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności - przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

W badaniu EXCEL odnotowano 10 zgonów, z czego wszystkie wystąpiły w obu ramionach febeksostatu 80 i 120 mg. W większości przypadków przyczyną śmierci były zdarzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (6 zgonów). Zdaniem badaczy żaden z raportowanych zgonów nie był związany z badaną interwencją. W świetle powyższych obserwacji istotny jest fakt, iż zgodnie z ChPL Adenuric nie zaleca się leczenia febeksostatem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia. Oprócz powyższych obserwacji, nie odnotowano istotnych różnic w profil bezpieczeństwa między porównywanymi interwencjami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Nie stwierdzono błędów obliczeniowych ani błędów w podejściu analitycznym lub założeniach analizy ekonomicznej wnioskodawcy jednakże należy mieć na uwadze jej ograniczenia.

Celem analizy według autorów analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena ekonomiczna febeksostatu (Adenuric, dawki 80 mg i 120 mg), wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie), a w przypadku dawki 120 mg także w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS). Ocenę ekonomiczną febeksostatu przeprowadzono w porównaniu do refundowanej w Polsce terapii opcjonalnej, tj. allopurinolu. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej tj. NFZ oraz pacjenta. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla wskazania "przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej" wskazują, iż ocenia technologia jest wysoce kosztowo efektywna z perspektywy NFZ natomiast z perspektywy wspólnej porównanie Febuksostat 80 vs Allopurinol jest kosztowo efektywne (ICUR = 107,7 tys. PLN) a porównanie Febuksostat 120 vs Allopurinol nie jest kosztowo efektywne (ICUR = 171,9 tys. PLN). Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla

wskazania "hiperurykemia w zespole rozpadu guza" wskazują, iż terapia febeksostatem jest droższa w porównaniu do terapii allopurinolem niezależnie od perspektywy.

Znaczącym zarzutem względem wiarygodności otrzymanych wyników analizy jest porównywanie skuteczności febeksostatu w dawkach terapeutycznych z allopurinolem w dawkach suboptymalnych, na co zwracają uwagę wytyczne praktyki klinicznej, opracowania wtórne oraz eksperci kliniczni sugerując, że wynikająca z badań relatywna skuteczność kliniczna allopurinolu może być zaniżona.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adenuric w dawce 80 mg i 120 mg zawierającego substancję czynną febeksostat, stosowanych w leczeniu: dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) oraz dodatkowo stosowanego w dawce 120 mg w leczeniu: dorosłych pacjentów z hiperurykemią, poddanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS).

Scenariusz istniejący analizy zakłada utrzymanie dotychczasowej sytuacji na rynku leków refundowanych, gdzie pacjenci z ww. rozpoznaniem leczenia są allopurinolem. W scenariuszu nowym przyjęto natomiast założenie, że na listę leków refundowanych wpisany zostanie febeksostat w dawkach 80 mg i 120 mg, który będzie stosowany obok preparatów allopurinolu w ramach wspólnej grupy limitowej (145.0 leki stosowane w leczeniu dny). Założono, że wnioskowana interwencja będzie dostępna dla pacjenta w obydwu wnioskowanych wskazaniach w aptece w ramach odpłatności ryczałtowej.

Z oszacowań wynika, że włączenie preparatów Adenuric 80 mg oraz Adenuric 120 mg na listę leków refundowanych we wskazaniach określonych wnioskiem spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w wysokości ok. 130 tys. PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 170 tys. PLN w drugim roku refundacji.

Na uwagę zasługuje niepewność w oszacowaniu optymalnego dawkowania allopurinolu oraz w oszacowaniu udziału w rynku febeksostatu po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Należy podkreślić, że dane dotyczące liczebności populacji obarczone są dużą niepewnością, co potwierdzają również dane NFZ, dlatego obliczenia oparte na danych sprzedażowych należy uznać za bardziej wiarygodne.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano 1 rekomendację negatywną oraz 6 rekomendacji pozytywnych (5/6 ogranicza wnioskowaną populację do osób, które nie mogą być leczone allopurinolem), które odnosząc się do przewlekłej hiperurykemii w dnie moczanowej. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę febeksostatu nad allopurinolem w redukcji poziomu kwasu moczowego w surowicy do wartości <6mg/dl (360 µmol/l) oraz na efektywność kosztową leku w przypadku, gdy allopurinol nie może być zastosowany. Podkreślono również fakt, że dawkowanie febeksostatu, w przeciwieństwie do allopurinolu, nie wymaga dostosowania do stanu czynności nerek. W uzasadnieniu rekomendacji negatywnych wskazano, że w przypadku większości badań febeksostat porównywano z suboptymalnymi dawkami allopurinolu (do 300 mg/dzień) oraz zwrócono uwagę na brak wyższej skuteczności febeksostatu nad allopurinolem w odniesieniu do istotnych dla pacjenta efektów zdrowotnych, w tym redukcji ostrych napadów dny moczanowej i guzków dnawych, lub poprawy jakości życia.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do stosowania febeksostatu w przewlekłej hiperurykemii w TLS.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- APEX** 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.
- 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.
- CONFIRMS** 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 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.
- 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.
- FLORENCE** 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.
- 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.
- Seth 2014** Seth R, Kydd ASR, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 14;10:CD006077.
- Tayar 2013** Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD008653.
- 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].
- 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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- 3el 2014** Wytuczne 3e Initiative, 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, 2014
- ACR 2012** Wytuczne American College of Rheumatology, 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia, 2012
https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%20Guidelines%20for%20Management%20of%20Gout_Part%201.pdf
- ASCO 2008** Wytuczne American Society of Clinical Oncology, Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review, 2008
http://www.pennstatehershey.org/c/document_library/get_file?uuid=80f5762d-312f-4689-b28a-badcc77e95ed&groupId=101847
- BCSH 2015** Wytuczne British Committee for Standards in Haematology, 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, 2015
http://www.bcsghguidelines.com/documents/Tumour_Lysis.pdf
- BPACNZ 2013** Wytuczne Best Practice Advocacy Centre New Zealand, An update on the management of gout, 2013
<http://www.bpac.org.nz/BPJ/2013/March/docs/BPJ51.pdf>
- BSR 2007** Wytuczne British Society for Rheumatology, British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout, 2007
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/46/8/1372.full.pdf+html>

CADTH 2011	Rekomendacje finansowe Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2011, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Uloric_April-29-11.pdf
CJSGNAM 2012	Wytyczne Revising Committee of Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism, Essence of the Revised Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout, 2012 https://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2012_04/324_329.pdf
EULAR 2006	European League Against Rheumatism, 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), 2006 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1798330/pdf/1301.pdf
HAS 2009	Rekomendacje finansowe Haute Autorite De Sante, 2009 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/adenuric_ct_6315.pdf
IOZ 2015	Wytyczne Instytutu Ochrony Zdrowia, Występowanie i leczenie dny moczanowej w Polsce analiza • wskazania • rekomendacje, 2015 http://ioz.org.pl/downloadProjectFiles.php?rid=35
ISH 2008	Wytyczne Italian Society of Hematology, Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome, 2008 http://www.haematologica.org/content/93/12/1877
ISR 2013	Wytyczne Italian Society of Rheumatology, Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout, 2013 http://www.reumatismo.org/index.php/reuma/article/view/reumatismo.2013.4/pdf
MACC 2013	Wytyczne MD Anderson Cancer Center, Tumor Lysis in Adult Patients, 2013 http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/practice-algorithms/clin-management-tumor-lysis-web-algorithm.pdf
NHS 2012	Wytyczne National Health Service, NHS Five Gout Management Guidelines, 2012 http://www.fifeadtc.scot.nhs.uk/media/2342/10c-gout-management-guidelines.pdf
NICE 2009	Rekomendacje finansowe National Institute for Health and Care Excellence, 2009 http://www.nice.org.uk/guidance/ta164/resources/febuxostat-for-the-management-of-hyperuricaemia-in-people-with-gout-82598375209669
PBAC 2014	Rekomendacje finansowe Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2014 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/febuxostat-psd-03-2014.pdf
PBAC 2015	Rekomendacje finansowe Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/febuxostat-psd-march-2015.pdf
PTAC 2014	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee Proposal to fund febuxostat (Adenuric) for treatment-resistant gout, http://www.pharmac.health.nz/assets/notification-2014-05-14-febuxostat.pdf
SER 2013	Wytyczne Sociedad Espanola de Reumatologia, Clinical practice guidelines for management of gout, 2013 http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Guias_Paciente/GuipClinGot_1140226_EN.pdf
SMC 2010	Rekomendacje finansowe Scottish Medicines Consortium, 2010, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/febuxostat-Adenuric-FINAL-August-2010.pdf
UpToDate 2015	Wytyczne UpToDate, Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment, 2015 http://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-prevention-and-treatment?source=search_result&search=TLS&selectedTitle=1-13

Pozostałe publikacje

Beard 2014	Beard SM, von Scheele BG, Nuki G, Pearson IV. Cost-effectiveness of febuxostat in chronic gout. Eur J Health Econ. 2014 Jun;15(5):453-63.
Becker 2009 (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.
Best 2010	Best JH, Garrison LP, Hollingworth W, Ramsey SD, Veenstra DL. Preference values associated with stage III colon cancer and adjuvant chemotherapy. Quality of life research 2010; 19:391-400.
Beusterien 2009	Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. British Journal of Cancer 2009; 101(3):387-389.
Beusterien 2010	Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health and quality of life outcomes 2010; 8(50)
Brown 2001	Brown RE, Hutton J, Burrell A. Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. PharmacoEconomics 2001; 19:1091-1102.
ChPL Adenuric	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adenuric http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf
Cuesta 2012	Cuesta M. Pérez Alcántara F. Brosa M. Cost-effectiveness of febuxostat in managing hyperuricemia in gout patients in Spain. Value in Health (2012) 15:7 (A513).
EUnetHTA 2013	Wytyczne European Network for Health Technology Assessment, Endpoints used for relative effect iveness assessment of pharmaceuticals: CLINICAL ENDPOINTS http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Clinical%20endpoints.pdf

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. <i>Rheumatology</i> 2009;48: 188-94.
Franic 2003	Franic DM, Pathak DS, Gafni A. Are health states 'timeless'? A case study of an acute condition: Post-chemotherapy nausea and vomiting. <i>Journal of Evaluation in Clinical Practice</i> 2003; 9(1):69-82.
Gandhi 2015	Gandhi PK1, Gentry WM, Ma Q, Bortorff MB. Cost-effectiveness analysis of allopurinol versus febuxostat in chronic gout patients: a U.S. payer perspective. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2015 Feb;21(2):165-75.
Grunberg 2002	Grunberg SM, Srivastava A, Grunberg KJ, Weeks J. Intensity of chemotherapy-induced emesis and overall survival as determinants of a global utility score. <i>Supportive Care in Cancer</i> 2002; 10(8):624-629.
Hutton 1996	Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> 1996; 9:8-22.
Hutton 1996	Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> 1996; 9:8-22.
Jackson 2012	Jackson T. Shah R. Cost analysis of febuxostat versus allopurinol for prophylaxis of gout flares. <i>Value in Health</i> (2012) 15:4 (A36).
Jutkowitz 2014	Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. <i>Ann Intern Med.</i> 2014 Nov 4;161(9):617-26.
Lesaffre 2008	Lesaffre E, Superiority, Equivalence, and Non-Inferiority Trials, <i>Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases</i> 2008;66(2):150-4
Lloyd 2006	Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>British Journal of Cancer</i> 2006; 95(6):683-690.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health and quality of life outcomes</i> 2008; 6(84).
Ossa 2007	Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: Economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. <i>Pharmacoeconomics</i> 2007; 25(3):223-237.
Rashid 2010	Rashid N. Hay J.W. Cost effectiveness analysis of managing chronic gout with febuxostat (uloric) versus allopurinol (zyloprim). <i>Value in Health</i> (2010) 13:3 (A126).
Redding 2011	Redding L. Hornberger J. Cowens W. Chien R. Wang M. Cost-effectiveness of febuxostat in managing Hyperuricemia in gout patients in Canada. <i>Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology</i> (2011) 18:2 (e195-e196).
Szczeklik 2015	Podręcznik chorób wewnętrznych, Interna Szczeklika, 2015
Świerkowska-Czeneszew 2009	Zespół rozpadu guza u dzieci i dorosłych – zalecenia postępowania w oparciu o przegląd dowodów klinicznych, Monika Świerkowska-Czeneszew, Jan Walewski, 2009 http://www.mp.pl/artykuly/43584
Whelton 2013 (EXCEL)	Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. <i>Postgrad Med.</i> 2013 Jan;125(1):106-14. doi: 10.3810/pgm.2013.01.2626.

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza efektywności klinicznej dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDACTED], październik 2015
- Zał. 2. Analiza ekonomiczna dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDACTED], Warszawa, październik 2015
- Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDACTED], październik 2015
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna dla leku Adenuric stosowanego w leczeniu hiperurykემii, [REDACTED], sierpień 2015