

全民健康保險藥事小組會議參考資料

福避痛膜衣錠 80 毫克 (Feburic 80mg film-coated tablets)

醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Feburic	成分	Febuxostat
廠商名稱	台灣安斯泰來製藥股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	Febuxostat 80 毫克/膜衣錠/鋁箔盒裝		
廠商申請適應症	治療慢性痛風患者的高尿酸血症且對 allopurinol、benzbromarone、sulfipyrazone 或 probenecid 降尿酸劑療效反應不佳或不適用之痛風患者。		
衛生署許可適應症	治療慢性痛風患者的高尿酸血症。不建議用於無症狀的高尿酸血症者。		
廠商建議療程	每日劑量：一般劑量 40~80 毫克		
廠商提出給付限制	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，同廠商申請適應症。		
廠商送審需求與主張	<ul style="list-style-type: none"> 根據統合分析比較 Feburic[®] 和 allopurinol 間的療效與安全性。Feburic[®] 達到治療效果 (<6.0 mg/dL) 的比例皆顯著較高，不良事件比例也顯著較低。 Feburic[®] 為 non-purine 結構式，對腎臟功能影響低，相對於 allopurinol 引起嚴重致死性皮膚過敏反應如史蒂文生氏-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮壞死溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 等副作用，Feburic[®] 臨床使用上相對安全。 Feburic[®] 80 mg 降尿酸作用顯著優於 allopurinol 300 mg/日 (81% vs. 39%)，並且患者使用 Feburic[®] 80 mg/日 52 週治療，可降低痛風石大小達 81%，相較於對照組 (allopurinol 300 mg/日) 降低痛風石大小 28.7%，具有統計上顯著差異 (p = 0.04)。 根據日本臨床試驗，臨床上之使用 Feburic[®] 半顆 (40 mg) 8 週， 		

	<p>91.2% 病人能達到血清尿酸值 6.0 mg/dL 以下 (p < 0.001)，Feburic[®] 半顆 (40 mg) 亦能達到顯著之療效。</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 根據研究漢民族發生 allopurinol 之 SJS 比例高於國外。希望能藉由 Feburic[®] 的上市給予國人接受安全藥物治療的權益及保障。 ▪ 根據 Feburic[®] 的 PK 資料及臨床研究，Feburic[®] 藥物交互作用少，衛生署核准對輕中度肝腎功能不全患者不需要調整劑量，臨床上治療時患者的接受度高。臨床試驗因療效不佳和副作用而由 allopurinol 轉成 Feburic[®] 治療比例較高 59% (86/145)，而原服用 Feburic 的患者僅 3% (26/941) 轉用 allopurinol。 ▪ Feburic[®] 對尿酸製造過多或尿酸排泄過低痛風患者均有效。
<p>廠商自評是否屬突破創新新藥</p>	<p><input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥</p>

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

1. 核價參考品：本品以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若委員以第二類新藥認定，則依據核價參考品選擇原則，allopurinol 與本品同為尿酸合成抑制劑，且有直接比較臨床試驗證據，可為核價參考品。
2. 三國醫藥科技評估之給付建議：請參見下表二。
3. 相對療效與安全性：
 - 與 allopurinol 之相比之臨床試驗有 TMX-00-004、FACT、APEX、CONFIRMS、EXCEL 等試驗。廠商根據 FACT 試驗、APEX 試驗、CONFIRMS 試驗、Kamatani 2011a 和 Naoyuki 2011a 數據，依次進行 Feburic[®] 80 毫克與 allopurinol 治療後 SUA < 6.0mg/dL 人數比、腎功能狀態不同病人治療後 SUA < 6.0mg/dL 人數比、Feburic[®] 40 毫克與 allopurinol 治療後 SUA < 6.0mg/dL 人數比和 Feburic[®] 與 allopurinol 之間安全性比較的統合分析。廠商所進行之統合分析採固定效應模式法，CDE 再進一步計算採隨機效應模式計算之結果。
 - 療效比較：
 - 經 Mantel-Haenszel 方法採用固定效應模式分析 APEX 試驗和 CONFIRMS 試驗數據，結果顯示 Feburic[®] 80 毫克組在最後一次回診日所測量的 SUA <

6.0mg/dL 人數比率較 allopurinol 組高，勝算比為 3.30 (95% CI: 2.81~3.89, $p < 0.0001$)，異質性分析結果顯示 $\text{Chi}^2 = 1.96$ 、 $p = 0.16$ 、 $I^2 = 49\%$ ；以隨機效應模式分析結果一致。

- 腎功能正常者在最後 3 個月間，Feburic[®] 80 毫克組比 allopurinol 組有較高比率病人達到 $\text{SUA} < 6.0\text{mg/dL}$ ，勝算比為 3.61 (95% CI: 2.75~4.74；heterogeneity $\text{Chi}^2 = 1.40$, $p = 0.24$, $I^2 = 29\%$)；輕度至中度腎功能障礙者，Feburic[®] 80 毫克組比 allopurinol 組有較高比率病人達到 $\text{SUA} < 6.0\text{mg/dL}$ ，勝算比為 3.49 (95% CI: 2.69~4.53；heterogeneity $\text{Chi}^2 = 1.03$, $p = 0.31$, $I^2 = 3\%$)。
- 經 Mantel-Haenszel 方法採用固定效應模式分析，結果顯示 Feburic[®] 40 毫克組在最後一次回診日所測量的 $\text{SUA} < 6.0\text{mg/dL}$ 病人比率較 allopurinol 組高，勝算比為 1.22 (95% CI: 1.01~1.48)，異質性分析結果顯示 $\text{Chi}^2 = 4.60$ 、 $p = 0.10$ 、 $I^2 = 57\%$ ； I^2 偏高，呈現中度異質性。本中心以隨機效應模式分析得勝算比為 1.52 (95% CI: 0.89~2.60, $p = 0.13$ 、 $I^2 = 57\%$)，由固定效應模式和隨機效應模式分析結果，顯示 Feburic[®] 40 毫克組在 SUA 小於 6.0mg/dL 的整體效應具有比 allopurinol 組高的趨勢，但可能潛在受異質性因素影響，仍無法有明確結論。

- 安全性比較：

- 安全性比較統合分析部分，經 Mantel-Haenszel 方法採用隨機效應模式分析顯示 Feburic[®] 組比 allopurinol 組發生任何不良事件 (any adverse events) 的相對危險性顯著較低，風險比 (risk ratio) 為 0.94 (95% CI: 0.90~0.99, $p = 0.02$)，以 Feburic[®] 治療比 allopurinol 治療改善 6% 的任何不良事件。廠商未提供與治療相關之不良事件或特定不良事件的統合分析結果。上述臨床試驗中沒有發現嚴重致死性皮膚過敏反應，如史蒂文生-強生症候群或毒性表皮壞死溶解症等不良事件。

4. 成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。
5. 健保財務衝擊：據廠商估計，本品若納入健保給付，第一年造成之財務衝擊約 3,300 萬 (市佔率預估為 5%)，第五年之財務衝擊會增加至 1.52 億 (市佔率增加至 20%)。由於廠商本次申請 Feburic 之健保適應症較廣，且國內痛風人口眾多，因此，CDE 認為廠商之財務衝擊預估值可能較為保守。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料

	本案申請藥品	核價參考品
商品名	Feburic	Synorid
主成份/含量	Febuxostat 80mg	Allopurinol 300mg
劑型/包裝	膜衣錠	錠劑
ATC 碼	M04AA03	M04AA01
衛生署許可適應症	治療慢性痛風患者的高尿酸血症。不建議用於無症狀的高尿酸血症者。	痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症。
健保給付條件	廠商本次提出申請： 治療慢性痛風患者的高尿酸血症且對 allopurinol、benzbromarone、sulfipyrazone 或 probenecid 降尿酸劑療效反應不佳或不適用之痛風患者。	無
健保給付價	申請中	4.52 元/錠
仿單建議劑量與用法	起始劑量是 40mg 每天一次。對於使用 40mg 二週後血清尿酸濃度未低於 6 mg/dL 的患者，建議使用 80mg。	初始劑量： 100 mg，一天一次，在一星期的間隔期間每天增加 100 mg 直到達到所需要的血清尿酸濃度為止。不得超過每日 800 mg 之最大建議劑量。 維持劑量： 100 至 200 mg，一天二至三次，或 300 mg 單一劑量，一天一次。在輕度痛風者的一般維持劑量為每天 200 至 300 mg。在適度嚴重沙石痛風 (tophaceous gout) 者的一般維持劑量為每天 400 至 600 mg。
療程	每天使用	每天使用
每日花費	略	4.52 元

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	委員會在 2011 年 4 月建議收載 febuxostat 用於有痛風症狀且曾對 allopurinol 有過敏反應的病人。
澳洲 PBAC	至民國 100 年 9 月 5 日止查無資料。
英國 NICE	委員會在 2011 年 8 月建議有條件收載 febuxostat 用於治療已發生尿酸沉積（包括曾有或現有痛風石和/或痛風性關節炎）的慢性高尿酸血症，限制使用於對 allopurinol 無法耐受或有禁忌症的痛風病人之慢性高尿酸血症治療。無法耐受 allopurinol 的定義是指發生相當嚴重的副作用而需要停藥，或因嚴重副作用而使病人無法增加到藥證仿單許可內的全劑量以達到最佳療效。

【中文藥品名】醫藥科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 100 年 10 月 13 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

一、疾病治療現況

尿酸（uric acid, urate）是人體嘌呤（purine）代謝的最終產物，若血漿中尿酸超出可溶解的限度〔人體體溫 37°C 時，每 100 毫升血液中，尿酸飽和濃度約為 6.8（或 7.0）毫克（mg/dL），超過飽和點會有結晶析出沉澱於軟組織〕，即稱為高尿酸血症（hyperuricemia）。造成高尿酸血症的可能原因為攝取富含嘌呤或導致嘌呤合成增加的食物、身體尿酸合成增加或尿酸排泄受阻 [1-3]。

高尿酸血症是形成痛風必要但非充分的因子，亦即並不是所有尿酸過高的人都會有痛風（gout），但血中尿酸濃度愈高，持續時間愈久，發生痛風的機會愈高，大約 10% 的人最終會成為痛風患者。痛風狀態與單鈉尿酸鹽（monosodium urate, MSU）晶體在組織的沉積，以及引起的症狀有關 [1-3]，痛風臨床病程的表現分為四個階段：無症狀高尿酸血症（asymptomatic hyperuricemia）；急性痛風性關節炎（acute gouty arthritis）；不發作間歇期痛風（interval gout）；慢性痛風石關節炎（chronic tophaceous gout）。無症狀高尿酸血症通常需經過很長時間才會有第一次痛風關節炎發作（flare），此時才稱之為痛風。急性痛風關節炎，初期大多是單一關節發生劇烈的疼痛，關節與周圍的軟組織併發紅腫熱痛，後期

多處關節可同時發作。急性關節炎發作後可自然緩解，兩次急性發作之間無症狀時期稱為不發作間歇期。若長期沒有治療，皮下及關節會因單鈉尿酸鹽結晶產生痛風石結節，進一步可能導致關節變形，喪失活動能力，甚至引起腎臟機能障礙、缺血性心臟病、腦血管疾病等併發症 [3]。

痛風的處置首要是飲食控制與生活型態調整，沒有症狀的高尿酸血症不建議藥物治療 [1-3]。急性發作的治療目的在疼痛緩解，常用藥品為非類固醇消炎止痛藥 (nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、秋水仙素 (colchicine) 和類固醇 (corticosteroids)。慢性痛風處置主要是降尿酸治療 (urate lowering therapy, ULT)，適合於治療反覆發作、關節病 (arthropathy)、痛風石 (tophi)、尿酸性腎結石和影像學證據診斷之痛風。降尿酸藥品主要分成三類，一類是尿酸合成抑制劑 (uricostatic agents, xanthine oxidase inhibitors)，如 allopurinol、febuxostat，一類是促進尿酸排泄劑 (uricosuric agents)，如 benzbromarone、probenecid、sulfipyrazone^a，另一類是促進尿酸分解劑 (uricolytic agents)，如 rasburicase^b、PEG-uricase^c [2]。英國慢性痛風治療的第一線選擇為 allopurinol，依血清尿酸值 (serum uric acid, SUA) 和腎功能可調整至每天 900 毫克以達到 SUA 小於 5.0 mg/dL 的目標，若對 allopurinol 有禁忌症或副作用但腎功能正常者，第二線治療可更換為 febuxostat、sulfipyrazone 或 probenecid；若對 allopurinol 有禁忌症或副作用但腎功能異常者，第二線治療可更換為 febuxostat；若沒有禁忌症和副作用，但經 allopurinol 治療仍無法達到目標值，腎功能正常者的第二線治療可更換為 sulfipyrazone 或 probenecid (以上第三線治療選擇為 benzbromarone)，腎功能異常者的第二線治療可更換為 benzbromarone [2, 4]。

我國風濕病醫學會結合本土專家共識，並參酌日本痛風核酸代謝學會及歐洲抗風濕病聯盟發表的診療指引，於 2007 年發表《台灣痛風與高尿酸血症診療指引》將藥物治療分為急性發作期和慢性期。急性痛風關節炎通常一星期內會自行好轉，因此治療目的主要在消炎止痛，常用藥品為 NSAIDs、colchicine 和 corticosteroids。不發作間歇期和慢性痛風石關節炎病患治療的目的在控制血清尿酸值 (SUA) 在正常範圍內 (目標小於 6.0 mg/dL)，並預防急性關節炎發作和併發症；醫師會依據發作情形、SUA 高低、腎功能、相關病史和服藥配合度，決定何時開始治療與使用何種降尿酸藥品。我國痛風病人使用的降尿酸藥品有兩類，一類是尿酸合成抑制劑，如 allopurinol，一類是促進尿酸排泄劑，如 benzbromarone、probenecid、sulfipyrazone。使用降尿酸藥物前 3 到 6 個月，為避免血中尿酸濃度波動過大誘發急性發作，可合併每日口服小劑量秋水仙素，以預防急性發作 [3]。

^a Uricosuric agents 此類三種藥品中，美國只有 probenecid 上市[1]。

^b Rasburicase 於我國上市許可適應症為「治療及預防具有腫瘤負擔和在開始化學治療時可能會引發快速腫瘤溶解或萎縮之危險的血癌患者之急性高尿酸血症。」

^c PEG-uricase 尚未在台灣取得上市許可。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Feburic[®] 之主成分為 febuxostat，是一種非嘌呤類黃嘌呤氧化酶（xanthine oxidase）選擇性抑制劑，可降低血清尿酸達到治療作用。衛生署核可適應症為「治療慢性痛風患者的高尿酸血症。不建議用於無症狀的高尿酸血症者」。Febuxostat 的 ATC 分類碼為 M04AA03，屬 preparations inhibiting uric acid production。同屬 M04AA 分類尚有其他 2 種成分：allopurinol (M04AA01) 和 tisopurine (M04AA02) [5]，其中 tisopurine 本國沒有上市 [6]。我國全民健康保險（以下簡稱健保）給付 allopurinol^d 成份藥品之劑型均為口服、單方之膠囊劑或錠劑，100 毫克有 34 個品項，給付價格在台幣 0.58 元至 1.5 元之間；300 毫克有 12 個品項，價格在台幣 3.72 元至 4.52 元之間。

另一種降尿酸治療常用藥品為促進尿酸排泄劑，ATC 分類碼為 M04AB (preparations increasing uric acid excretion)，共有 4 種藥品：probenecid (M04AB01)、sulfapyrazone (M04AB02)、benzbromarone (M04AB03) 和 isobromindione (M04AB04) [5]，其中 isobromindione 本國沒有上市 [6]。我國健保給付 probenecid^e 成份藥品有兩個 500 毫克口服單方劑型，給付價格約為台幣 2.87 元到 2.9 元，其與 colchicine 成分複方錠劑的給付價格約為台幣 5.8 元。健保給付 sulfapyrazone^f 成份藥品有三個口服、100 毫克、單方劑型，給付價格約為台幣 5 元。健保給付 benzbromarone^g 成份藥品劑型均是口服、單方之膠囊劑或錠劑，50 毫克有 30 個品項，價格在台幣 1 元至 2.14 元之間；100 毫克有 17 個品項，價格在台幣 4.21 元至 5 元之間。

依衛生署核可適應症和 ATC 分類碼，以及 febuxostat 80 毫克與 allopurinol 300 毫克具有大型、第三期直接比較（head-to-head）的隨機對照臨床試驗，故本中心建議以 allopurinol 為療效參考品。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
----	------

^d 健保給付 allopurinol 成份藥品在台灣的許可適應症分別為「痛風、尿酸鹽腎病、痛風性關節炎及預防組織中尿酸之沈積」、「痛風、高尿酸血症」、「痛風、高尿酸血症、尿路結石症及尿酸性腎症」或「痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症、或經化學治療產生之高尿酸血症」。[6]

^e 健保給付 probenecid 成份藥品在台灣的許可適應症分別為「痛風」、「痛風、痛風性關節炎」或「痛風、痛風性關節炎、青黴素及 PAS 之血中濃度增強維持」。[6]

^f 健保給付 sulfapyrazone 成份藥品在台灣的許可適應症分別為「痛風、高尿酸血症、尿路結石症」、「慢性痛風」或「慢性痛風性關節炎、間歇性痛風性關節炎」。[6]

^g 健保給付 benzbromarone 成份藥品在台灣的許可適應症分別為「高尿酸血症之改善」或「痛風、高尿酸血症」。[6]

加拿大 CADTH	有，在 2011 年 6 月建議有條件收載。
澳洲 PBAC	至民國 100 年 9 月 5 日止查無資料。
英國 NICE	有，在 2011 年 8 月建議有條件收載。
蘇格蘭 SMC	有，在 2010 年 8 月建議有條件收載。
其他	臨床試驗及廠商申請資料

(一) 加拿大[7]

2010 年 9 月加拿大衛生部 (Health Canada) 核可 Uloric™ (febuxostat) 用於痛風病人降低血清尿酸值^h。廠商進一步向專家藥物諮詢委員會 (Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC) 提出收載申請，委員會在 2011 年 4 月建議收載 febuxostat 用於有痛風症狀且曾對 allopurinol 有過敏反應 (hypersensitivity) 的病人ⁱ。

CEDAC 委員會評估其療效主要是依據系統性文獻回顧的結果，此回顧包含 3 個雙盲、多中心、隨機對照臨床試驗：APEX、FACT 和 CONFIRMS 試驗，納入病人數分別為 1,072 人、762 人和 2,268 人，APEX 試驗比較 febuxostat 每天 80 毫克、febuxostat 每天 120 毫克、febuxostat 每天 240 毫克、安慰劑 (placebo) 和 allopurinol 每天 100/300 毫克 (依腎臟功能調整劑量)；FACT 試驗比較 febuxostat 每天 80 毫克、febuxostat 每天 120 毫克和 allopurinol 每天 300 毫克；CONFIRMS 試驗比較 febuxostat 每天 40 毫克、febuxostat 每天 80 毫克和 allopurinol 每天 200/300 毫克 (依腎臟功能調整劑量)。此 3 個臨床試驗均使用非劣性 (non-inferiority) 檢定分析法，若達到事前所設定之目標 (兩組間，主要療效指標差異的臨界值設定為 10%)，則進一步比較優越性 (superiority)。由於加拿大衛生部只核可 febuxostat 每日劑量為 80 毫克，故共同藥物審查 (Common Drug Review) 僅針對 80 毫克組別 (以下簡稱 febuxostat 80 組) 進行評估。

委員會分別針對生活品質、病人報告痛風發作、SUA 改變量、因不良事件和發作而中斷試驗的情形、嚴重不良事件和紅疹等指標進行檢視。APEX 試驗、FACT 試驗和 CONFIRMS 試驗的主要療效指標是檢定 SUA 小於 6.0 mg/dL 的病人比率，APEX 試驗和 FACT 試驗的觀察區間是最後 3 個月，而 CONFIRMS 試驗是最後一次回診紀錄。

試驗結果顯示無論是第 0 週到第 8 週或是第 9 週至試驗結束，APEX 試驗和 FACT 試驗中 febuxostat 組和 allopurinol 組在痛風發作需要治療病人的比率上，

^h ULORIC (febuxostat) is indicated to lower serum uric acid levels in patients with gout [8].

ⁱ Febuxostat be listed for patients with symptomatic gout who have documented hypersensitivity to allopurinol.

並未達統計上顯著差異。CONFIRMS 試驗顯示包括第 0 週到第 8 週和第 9 週至試驗結束的結果，febuxostat 組相比 allopurinol 組在痛風發作需要治療病人的比率上顯著較高，分別為 20.1% 比 15.2% ($p=0.04$) 和 12.8% 比 8.4% ($p=0.02$)。研究結果顯示 3 個臨床試驗在最後回診時，無論 SUA 降低比率或達到小於 6.0 mg/dL 的病人比率，均顯示 febuxostat 組顯著比 allopurinol 組更多。

只有 APEX 試驗和 FACT 試驗評估生活品質指標，febuxostat 80 組和 allopurinol 300 毫克組（以下簡稱 allopurinol 300 組）內均沒有一致性的變化，不同治療之間也沒有改變。3 個臨床試驗均沒有評估病友團體所關心重視的痛風發作疼痛。檢視 APEX 試驗和 FACT 試驗生活品質指標中疼痛的部分，allopurinol 組改善程度比 febuxostat 組大，但試驗報告並未提供統計檢定結果。

在安全性和耐受性部分，febuxostat 80 組退出試驗的病人比率大約為 20% 到 35%，allopurinol 組大約為 18% 到 26%，febuxostat 組在其中 2 個試驗的整體退出比率顯著較高。APEX 試驗中，因為痛風發作而中斷治療的比率在 febuxostat 80 組（4.9%）顯著比 allopurinol 組高（0.4%），FACT 試驗和 CONFIRMS 試驗中兩組的差異未達到統計上顯著。三個臨床試驗中，febuxostat 80 組和 allopurinol 組之間病人出現皮疹（rash）的比率相近，因治療引起皮疹而中斷治療的比率並未達統計上顯著差異。三個臨床試驗結果均顯示 febuxostat 80 組和 allopurinol 組間，病人發生不良事件的比率並沒有顯著差異。

委員會同時也考量 SUA 檢驗值和痛風發作之間的關係並不是很確定，且臨床診治的基礎是依據痛風發作和症狀表現，並不是 SUA 檢驗值，特別是臨床上痛風發作可能導致 allopurinol 的劑量調整為大於每天 300 毫克。此外，一小型研究針對先前曾對 allopurinol 發生嚴重反應的 13 位病人回溯 febuxostat 使用狀況，結果發現其中 12 位病人可以耐受 febuxostat（平均使用 10 個月），另一位病人在使用 febuxostat 4 天後，發生皮膚白血球碎裂性血管炎（cutaneous leukocytoclastic vasculitis）。

（二）澳洲

查無 febuxostat 治療慢性痛風患者的高尿酸血症之相關評估。

（三）英國[9]

英國國立健康及臨床卓越研究院（National Institute for Health and Clinical

Excellence, NICE) 建議在英國上市核可適應症^j內，febuxostat 作為對 allopurinol 無法耐受或有禁忌症的痛風病人之慢性高尿酸血症治療選擇。無法耐受 allopurinol 的定義^k是指發生相當嚴重的副作用而需要停藥，或因嚴重副作用而使病人無法增加到藥證仿單許可內的全劑量以達到最佳療效。

Febuxostat 常見副作用為腹瀉、噁心、頭痛、肝功能檢驗異常和皮疹；較少見副作用為疲倦、水腫、頭暈、味覺改變、血液中澱粉酶 (amylase) 增加、血小板計數減少、血中肌酸酐增加和關節痛 (arthralgia)；罕見副作用為神經緊張、失眠、乏力 (asthenia) 和腎功能不全。合併缺血性心臟病或鬱血性心臟衰竭的病人不建議使用。每日建議劑量為 80 毫克，若 2 到 4 週後 SUA 仍高於 6.0 mg/dL，則可考慮每日劑量調高為 120 毫克 [CDE 註：我國 Feburic[®] (febuxostat) 仿單建議起始劑量為 40 毫克每天一次，二週後 SUA 未低於 6 mg/dL 的患者，建議使用 80 毫克]。

委員會評估療效主要是依據 3 個隨機對照臨床試驗：FACT 試驗、APEX 試驗和 TMX-00-004 試驗。FACT 試驗為 52 週、第三期、多組、雙盲、隨機對照臨床試驗，平行比較 febuxostat 80 組 (257 人)、febuxostat 每天 120 毫克組 (251 人，以下簡稱 febuxostat 120 組) 和 allopurinol 每天 300 毫克組 (254 人，以下簡稱 allopurinol 300 組)。APEX 試驗為 28 週、第三期、多組、雙盲、隨機對照臨床試驗，比較 febuxostat 80 組 (267 人)、febuxostat 120 組 (269 人)、febuxostat 240 組 (134 人)、allopurinol 100/300 組 (268 人) 或 placebo 組 (134 人)，allopurinol 組中 10 位腎功能障礙病人每天服用 100 毫克。FACT 試驗和 APEX 試驗在前 8 週使用 colchicine 和 naproxen 作為治療降尿酸治療引發痛風發作的預防藥品。TMX-00-004 試驗是一 4 週、第二期劑量反應、多中心、隨機、雙盲、平行分組研究，比較 febuxostat 40 組 (37 人)、febuxostat 80 組 (40 人)、febuxostat 120 組 (38 人) 和 placebo 組 (38 人)。臨床療效補充證據是廠商提供的兩項開放標籤延伸試驗結果，EXCEL 試驗是來自 FACT 試驗和 APEX 試驗病人的進行中開放標籤研究，FOCUS 試驗是 TMX-00-004 的延伸試驗。

廠商提供的彙整分析 (pooled analysis) 顯示在最後 3 次返診和最後 1 次回診時，febuxostat 80 組和 120 組顯著比固定劑量的 allopurinol 100/300 組更有效的降低 SUA 血中濃度達目標值 (< 6 mg/dL)，febuxostat 任一劑量也顯著比固定劑量的 allopurinol 300 組更有效的減少自基線點到最後 1 次回診的 SUA 血中濃度。因痛風發作需要治療的比率在 febuxostat 80 組和 allopurinol 100/300 組沒有統計上顯著差異，但 febuxostat 120 組無論是在首 8 週預防投藥期或預防投藥期後 (第

^j Treatment of chronic hyperuricaemia in conditions where urate/uric deposition has already occurred (including a history or presence of tophus and/or gouty arthritis).

^k Intolerance of allopurinol is defined as adverse effects that are sufficiently severe to warrant its discontinuation, or to prevent full dose escalation for optimal effectiveness as appropriate within its marketing authorisation [9].

9 至 52 週)，都顯著比固定劑量的 allopurinol 100/300 組有較高比率因痛風發作需要治療。各組間痛風石數量減少的百分比無統計上顯著差異，febuxostat 120 組自基線點減少痛風石之大小的效果顯著比 allopurinol 組好。事後分析顯示根據基線 SUA 濃度分成 $SUA < 9.0 \text{ mg/dL}$ 、 $9.0 \text{ mg/dL} \leq SUA < 10.0 \text{ mg/dL}$ 和 $SUA \geq 10.0 \text{ mg/dL}$ 三組，febuxostat 組均較 allopurinol 組更有效降低 SUA 至目標值 6 mg/dL 以下； febuxostat 組比固定劑量 allopurinol 組有較高的比率 SUA 降至 5 mg/dL 以下。沒有針對腎功能不全或對 allopurinol 沒有治療反應的次族群分析。

EXCEL 延伸試驗顯示在追蹤 24 個月後，接受 febuxostat 80/120 者比接受固定劑量 allopurinol 100/300 者有較高的比率仍維持在原來的治療組。EXCEL 延伸試驗顯示 febuxostat 治療者，痛風發作次數逐年減少，但沒有提供各治療組間統計分析的數據。除此也未提供因痛風發作退出治療的數據、不良事件或對治療沒有反應的數據。

由於英國風濕病學學會 (British Society for Rheumatology, BSR) 及歐洲抗風濕病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 的臨床診療指引和 allopurinol 仿單均建議 allopurinol 應依據治療目標調整劑量 (最高劑量可達 900 mg/day)，調整劑量的 allopurinol 可能比固定劑量的 allopurinol 更有效，雖然臨床實際執行上很少調整 allopurinol 劑量，但是 febuxostat 獲得的臨床益處可能不會有 allopurinol 固定劑量之隨機對照試驗般的比較結果，所以 NICE 證據審閱小組 (Evidence Review Group, ERG) 認為以 allopurinol 固定劑量比較 febuxostat，以支持臨床效益 (benefits) 的證據可能不恰當。

ERG 執行一個統合分析 (meta-analysis) 以修正廠商提出的彙整分析，結果顯示 febuxostat 80/120 組 SUA 血中濃度達到目標值的機率顯著比固定劑量 allopurinol 300 組高；另一方面，在首 8 週預防投藥期和預防投藥期後 (第 9 至 52 週)，均顯示 febuxostat 組發生因痛風發作而需要治療的病人比率比接受固定劑量的 allopurinol 組高，febuxostat 80 組未達統計上顯著差異 ($p > 0.18$)，但 febuxostat 120 組明顯高於 allopurinol 組 ($p < 0.05$)。

雖然 SUA 值和控制痛風發作、腎功能不全、減少痛風石大小與數量等臨床效益之間的關係不明確，SUA 值和痛風症狀的關係也不完全了解，NICE 委員會假設 SUA 高於 6 mg/dL 可能和症狀是有關聯，並假設讓 SUA 值低於飽和溶解點 (saturation point 大約是 6 mg/dL) 以避免長期尿酸結晶在身體組織沉積是必要的。

NICE 委員會注意到 APEX、FACT 和 EXCEL 試驗中 febuxostat 組呈現比較高的心血管和死亡事件發生率，雖然廠商報告說明治療組間沒有統計上顯著差異，但 ERG 發現報告欠缺完整性。針對此不良事件，febuxostat 在英國的上市許

可要求執行特定警告並排除有缺血性心臟病 (ischaemic heart disease) 或鬱血性心臟衰竭的病人使用。

(四) 其他-蘇格蘭[10]

2010年8月蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 建議有條件收載 Adenuric® (febuxostat) 用於治療已發生尿酸沉積 (包括曾有或現有的痛風石和/或痛風性關節炎) 的慢性高尿酸血症¹ (同歐洲藥物管理局核可適應症 [11])，限制使用^m於以 allopurinol 治療仍無法適當控制、不能耐受 allopurinol 或有 allopurinol 禁忌症者。Febuxostat 核可劑量為每日 80 毫克，若 2 到 4 週後 SUA 仍高於 6.0 mg/dL，則可考慮每日劑量調高為 120 毫克 [CDE 註：我國 Feburic® (febuxostat) 仿單建議起始劑量為 40 毫克每天一次，二週後 SUA 未低於 6 mg/dL 的患者，建議使用 80 毫克每天一次]。

委員會評估療效主要是依據 3 個第三期隨機對照臨床試驗。參與 FACT 試驗的 762 位具高尿酸血症和痛風的病人被隨機分派至 febuxostat 80 組、febuxostat 120 組或 allopurinol 300 組。三組病人中斷治療的比率分別為 34% (88/257)、39% (98/251) 和 26% (66/254)。依據治療意向 (intention to treat, ITT) 方式分析，3 組在最後 3 個月達到 SUA 小於 6.0 mg/dL 的比率依次為 53% (136/255)、62% (154/250) 和 21% (53/251)；依基線點任一範圍 SUA 值 (baseline < 9.0 mg/dL、9.0 mg/dL ≤ baseline < 10.0 mg/dL、baseline ≥ 10.0 mg/dL) 分析，febuxostat 兩組皆較 allopurinol 300 組顯著有較高的比率達到目標 (< 6.0 mg/dL)；第 2 週起，febuxostat 兩組的 SUA 達到目標值的比率顯著較 allopurinol 300 組高，隨後在所有回診點仍維持較高的比率；SUA 自基線點到最後一次回診平均下降的百分比，兩 febuxostat 組顯著比 allopurinol 300 組高。前 8 週預防痛風發作投藥期，febuxostat 80 組、febuxostat 120 組和 allopurinol 300 組因痛風發作需要治療的比率依次為 22% (55/255)、36% (90/250) 和 21% (52/251)，febuxostat 120 組顯著比 febuxostat 80 組 (<0.001) 和 allopurinol 300 組 (p<0.001) 高；第 9 週至 52 週，三組因痛風發作需要治療的比率依次為 64% (147/228)、70% (150/215) 和 64% (150/234)；第 49 週至 52 週發生比率較先前週數低，三組依次為 8% (13/167)、6% (9/153) 和 11% (20/185)。156 位病人在基線點已發現有痛風石 (tophi)，至 52 週時，各組間痛風石範圍減少或痛風石個數減少均沒有顯著差異。試驗前規劃的分析顯示：febuxostat 80 組、febuxostat 120 組和 allopurinol 300 組在最後一次回診時，SUA 值小於 5.0 mg/dL 的比率依次為 47% (118/249)、66% (160/242) 和 13% (31/242)。

¹ Treatment of chronic hyperuricaemia in conditions where urate deposition has already occurred (including a history, or presence, of tophus and/or gouty arthritis).

^m SMC restriction: when treatment with allopurinol is inadequate, not tolerated or contraindicated.[10]

APEX 試驗共納入 1,072 位病人，並依病人腎臟功能分層隨機分派至 febuxostat 80 組、febuxostat 120 組、febuxostat 240 組、allopurinol 100/300 組或 placebo 組。提前退出治療的比率各組依次為 35% (93/267)、26% (69/269)、36% (48/134)、21% (57/268) 和 25% (33/134)，febuxostat 80 組和 febuxostat 240 組較 febuxostat 120 組或 allopurinol 100/300 組高 ($p \leq 0.05$)。依據治療意向分析，febuxostat 80 組、febuxostat 120 組、febuxostat 240 組、allopurinol 100/300 組或 placebo 組在最後 3 個月達到 SUA 小於 6.0 mg/dL 的比率依次為 48% (126/262)、65% (175/269)、69% (92/134)、22% (60/268) 和 0% (0/134)；其中基線點 SUA ≥ 10.0 mg/dL 的病人，febuxostat 80 組、febuxostat 120 組、febuxostat 240 組達到 SUA 目標值的比率分別為 36%、52% 和 66%；血清肌酸酐 (serum creatinine, sCr) 介於 1.5 到 2.0 mg/dL 腎功能不全的病人中，febuxostat 80 組、febuxostat 120 組、febuxostat 240 組、allopurinol 100 組和 placebo 組在最後 3 個月達到 SUA 目標值的比率分別為 44% (4/9)、46% (5/11)、60% (3/5)、0% (0/10) 和 0% (0/5)。第 9 週至第 28 週因痛風發作需要治療的比率在各組間沒有顯著差異；前 8 週是痛風發作預防投藥期，febuxostat 80 組、febuxostat 120 組、febuxostat 240 組、allopurinol 100/300 組和 placebo 組因痛風發作需要治療的比率依次為 28% (73/262)、36% (97/269)、46% (69/134)、23% (61/268) 和 20% (27/134)，febuxostat 120 組和 febuxostat 240 組顯著比 febuxostat 80 組、allopurinol 100/300 組或 placebo 組高。試驗最後 1 週 (第 28 週)，febuxostat 120 組的痛風石自基線點到第 28 週的數量變化 (-1.2) 比 placebo 組 (-0.3) 多，其餘各組間痛風石的大小改變量或痛風石的數量變化沒有顯著差異。

CONFIRMS 試驗納入 2,269 位痛風合併 SUA ≥ 8.0 mg/dL 病人，隨機分派至 febuxostat 40 組、febuxostat 80 組或 allopurinol 200/300 組。最後 1 次回診時，SUA 達到目標值 (< 6.0 mg/dL) 的病人比率分別為 45% (342/757)、67% (507/756) 和 42% (318/755)，統計結果顯示 febuxostat 40 組不劣於 (non-inferior to) allopurinol 200/300 組，febuxostat 80 組優於 (superior to) febuxostat 40 組或 allopurinol 200/300 組；腎功能不全的病人中，febuxostat 80 組 (72%) 也優於 (superior to) febuxostat 40 組 (50%) 或 allopurinol 200/300 組 (42%)。

在安全性部分，長期安全性數據有限，根據試驗研究者評估最常見的與治療相關之不良事件包括肝功能異常 (3.5%)、腹瀉 (2.7%)、頭痛 (1.8%)、噁心 (1.7%) 和皮疹 (1.5%)；建議 febuxostat 開始治療前應先檢驗肝臟功能，之後依據臨床判斷定期追蹤。在樞紐試驗和長期延伸試驗中，觀察到 febuxostat 組比 allopurinol 組有較多的研究者報告發生心血管事件，兩試驗中 febuxostat 組與 allopurinol 組每 100 人年的發生率依次各為 1.3 比 0.3、1.4 比 0.7，但未達統計上顯著差異；心血管事件與 febuxostat 的因果關係尚未建立，這些病人的風險因子包括粥狀硬化疾病 (atherosclerotic disease) 和/或心肌梗塞 (myocardial infarction)、或鬱血性心臟衰竭 (congestive heart failure)，因此不建議有缺血性心臟病 (ischaemic

heart disease) 或鬱血性心臟衰竭的病人使用 febuxostat 治療；缺血性心臟病和鬱血性心臟衰竭是痛風病人常有的疾病，預期這可能會限制 febuxostat 的使用。Febuxostat 亦不建議使用在肌酸酐廓清率小於 30 mL/min 的病人。不像 allopurinol，使用 febuxostat 治療時，warfarin 無需調整劑量。

樞紐性試驗未證實 febuxostat 改善臨床結果，在第 9 週至第 52 週間預防痛風復發，allopurinol 和 febuxostat 有相等的效果，但前 8 週（病人服用 naproxen 或 colchicine）較高劑量的 febuxostat 發生因降尿酸治療引起的痛風發作比率較高；委員會考量臨床試驗針對痛風發作預防投藥期設計不當，令試驗結果難以解釋；此外樞紐試驗的期間太短，以致難以發掘各治療組在臨床結果有無不同。Febuxostat 比 allopurinol 有較高的比率提早退出，可能原因包括痛風預防投藥期過短（蘇格蘭仿單建議 6 個月），以及未經調整劑量一開始就使用 120 毫克 febuxostat（蘇格蘭仿單建議起始劑量為 80 毫克，若 2 到 4 週後 SUA 仍高於 6.0 mg/dL，則可以考慮每日劑量調高為 120 毫克）。

兩個開放標籤長期延伸性試驗顯示 febuxostat 持續使得 SUA 小於 6.0 mg/dL，這與病人痛風發作的逐漸減少和幾乎完全消失相關。但兩試驗中斷治療比率依然偏高。英國風濕病學學會近來建議 SUA 的目標值應為 < 5.0 mg/dL，一項事後分析顯示在最後一次回診時，febuxostat 組在這嚴格的標準下仍優於 allopurinol 組。

（五）其他-臨床試驗及廠商申請資料

廠商申請書提供一份執行步驟合宜的系統性文獻回顧與統合分析。

廠商申請書建議以 allopurinol 和 benzbromarone 做為參考品。在療效比較部分，廠商僅提供 febuxostat 與 allopurinol 的療效比較證據，未提供 febuxostat 與 benzbromarone 的療效比較證據。

2011 年 9 月 19 日以 febuxostat、TMX-67 或 TEI-6720 為關鍵字，並限制文獻類別為 clinical trial 搜尋 PubMed 文獻資料庫，獲得 20 篇文獻；以相同關鍵字查詢 Cochrane 臨床試驗文獻資料庫 Title, Abstract or Keywords 欄位，獲得 10 篇文獻，此 10 篇文獻與 PubMed 搜尋所得重複。20 篇文獻中，移除 3 篇為第一期臨床試驗、8 篇為藥物動力學或藥效動力學研究、1 篇為臨床試驗執行綜論、1 篇探討降尿酸與痛風發作頻率和痛風石大小關係、1 篇為建立數學模型以探討降尿酸對痛風病人 eGFR 的影響 (Whelton 2011[12])、1 篇事後分析 (Wortmann 2010[13]) 和 1 篇 5 年延伸試驗 (FOCUS 試驗[14])，剩餘 1 篇第二期安慰劑對照臨床試驗 [TMX-00-004 試驗 (Becker 2005) [15, 16]] 和 3 篇第三期隨機、對照臨床試驗 (FACT 試驗[17]、APEX 試驗[18]和 CONFIRMS 試驗[19]) 分析文

獻。本報告另以 febuxostat、TMX-67 或 TEI-6720 為關鍵字搜尋 PubMed 文獻資料庫的 in process 子資料庫，獲得 19 篇文獻，移除 4 篇基礎研究、1 篇為藥物動力學研究、6 篇一般性綜論報告、1 篇小型回溯性研究、1 篇病例報告和 1 篇開放標籤非隨機試驗 (Kamatani 2011b[20])，其餘 3 篇為第二期隨機對照試驗 [2 篇安慰劑對照—Naoyuki 2011c[21]、TMX-00-004 試驗子分析 (Goldfarb 2011) [22]，和 1 篇 allopurinol 對照臨床試驗—Naoyuki 2011a[23]] 和 2 篇第三期臨床試驗 (安慰劑對照—Naoyuki 2011b[24]和 allopurinol 對照臨床試驗—Kamatani 2011a [25])。總結搜尋 febuxostat 之隨機對照臨床試驗 (randomized controlled trials, RCTs) 文獻，共得 4 篇第二期臨床試驗 (3 項臨床試驗) 和 5 篇第三期臨床試驗文獻，其中 8 篇為廠商申請書《第十一、證明突破創新新藥之療效顯著性》章節中文獻編號 1-5 和 10-11 (相關試驗資訊請參見本報告附錄表一至附錄表五)。

依廠商申請書的系統性文獻回顧，指出其計劃分析與納入文獻標準之 PICOD 依次為對象 (population) — 高尿酸血症、痛風病患，介入措施 (intervention) — Feburic[®] 40 毫克或 80 毫克，比較品 (comparator) — allopurinol，結果 (outcomes) — 療效與安全性，和試驗設計 (study design) — 隨機分派對照試驗。前段 9 篇 RCTs 文獻 (8 項臨床試驗) 依據廠商 PICOD 過濾後，剩餘 5 篇以 allopurinol 為比較品之 RCTs 文獻，即廠商申請書文獻編號 1-5 (請詳見廠商申請書第十一節與本報告附錄表一)。另 4 篇以安慰劑為對照品之 RCTs 文獻，其中 2 篇列於廠商申請書文獻編號 10-11；另 2 篇為第二期 TMX-00-004 臨床試驗結果，其中之一為申請書文獻編號 6 (請詳見廠商申請書第十一節與本報告附錄表二)。FACT 和 APEX 的 3 年延伸試驗 EXCEL、TMX-00-004 試驗的 5 年延伸試驗 FOCUS、以及 Kamatani 2011b 開放標籤非隨機試驗 (依次為申請書文獻編號 7、23 和 12) 文獻基本資料羅列於附錄表三。

廠商申請書依其訂定之 PICO 萃取 FACT 試驗[17]、APEX 試驗[18]、CONFIRMS 試驗[19]、Kamatani 2011a[25]和 Naoyuki 2011a[23]數據 (請詳見廠商申請書第十一節、藥品仿單第 4 頁與本報告附錄表一)，依次進行 Feburic[®] 80 毫克與 allopurinol 治療後 SUA < 6.0mg/dL 人數比、腎功能狀態不同病人治療後 SUA < 6.0mg/dL 人數比、Feburic[®] 40 毫克與 allopurinol 治療後 SUA < 6.0mg/dL 人數比和 Feburic[®] 與 allopurinol 之間安全性比較的統合分析。

經 Mantel-Haenszel 方法採用固定效應模式 (fixed-effect model) 分析 APEX 試驗 (次要療效指標) 和 CONFIRMS 試驗 (主要療效指標) 數據 (請參見附錄表四)，結果顯示 Feburic[®] 80 毫克組在最後一次回診日所測量的 SUA < 6.0mg/dL 病人比率較 allopurinol 組高，勝算比為 3.30 (95% CI: 2.81~3.89, $p < 0.0001$)，異質性分析結果顯示 $\text{Chi}^2 = 1.96$ 、 $p = 0.16$ 、 $I^2 = 49\%$ ；雖已移除受試者排除條件不同的 FACT 試驗數據， I^2 仍偏高，呈現中度異質性ⁿ。本中心以隨機效應模式

ⁿ I^2 0% to 40% might not be important; 30% to 60% may represent moderate heterogeneity; 50% to

(random effects model) 分析得勝算比為 3.13 (95% CI: 2.36~4.15, $p < 0.0001$)。次要療效指標統合結果顯示腎功能正常者在最後 3 個月間, Feburic[®] 80 毫克組比 allopurinol 組有較高比率病人達到 SUA < 6.0mg/dL, 勝算比為 3.61 (95% CI: 2.75~4.74; heterogeneity $\text{Chi}^2 = 1.40, p = 0.24, I^2 = 29\%$); 輕度至中度腎功能障礙者, Feburic[®] 80 毫克組比 allopurinol 組有較高比率病人達到 SUA < 6.0mg/dL, 勝算比為 3.49 (95% CI: 2.69~4.53; heterogeneity $\text{Chi}^2 = 1.03, p = 0.31, I^2 = 3\%$)。

經 Mantel-Haenszel 方法採用固定效應模式分析 CONFIRMS 試驗(主要療效指標)、Kamatani 2011a (次要療效指標) 和 Naoyuki 2011a (次要療效指標) 試驗數據(請參見附錄表四), 結果顯示 Feburic[®] 40 毫克組在最後一次回診日所測量的 SUA < 6.0mg/dL 病人比率較 allopurinol 組高, 勝算比為 1.22 (95% CI: 1.01~1.48), 異質性分析結果顯示 $\text{Chi}^2 = 4.60, p = 0.10, I^2 = 57\%$; I^2 偏高, 呈現中度異質性。本中心以隨機效應模式分析得勝算比為 1.52 (95% CI: 0.89~2.60, $p = 0.13, I^2 = 57\%$), 由固定效應模式和隨機效應模式分析結果, 顯示 Feburic[®] 40 毫克組在 SUA 小於 6.0mg/dL 的整體效應具有比 allopurinol 組高的趨勢, 但可能潛在受異質性因素影響, 95% 信賴區間在隨機效應模式分析顯得較寬, 點估計未達統計上顯著差異, 仍無法有明確結論。CONFIRMS 試驗主要療效分析, 顯示 febuxostat 40 組不劣於 allopurinol 組[19]。此節廠商所摘錄的試驗中, Kamatani 2011a 和 Naoyuki 2011a 試驗數據為次要療效指標, 且依次約只有 46.69% 和 86.2% 病人有痛風病史, 而 CONFIRMS 試驗的病人中, 平均約有 11 到 12 年的痛風史, 3 研究間病人痛風病程不同。

Feburic[®] 與 allopurinol 之間安全性比較統合分析部分, 廠商申請書納入 FACT 試驗[17]、APEX 試驗[18]、CONFIRMS 試驗[19]、Kamatani 2011a [25] 和 Naoyuki 2011a [23] 研究中所有實際治療病人的數據, 經 Mantel-Haenszel 方法採用隨機效應模式分析顯示 Feburic[®] 組比 allopurinol 組發生任何不良事件 (any adverse events) 的相對危險性顯著較低, 風險比 (risk ratio) 為 0.94 (95% CI: 0.90~0.99, $p = 0.02$), 以 Feburic[®] 治療比 allopurinol 治療改善 6% 的任何不良事件。廠商未提供與治療相關之不良事件或特定不良事件的統合分析結果。上述臨床試驗中沒有發現嚴重致死性皮膚過敏反應, 如史蒂文生-強生症候群或毒性表皮壞死溶解症等不良事件。

Febuxostat 與 allopurinol 比較的臨床試驗中, 沒有研究以改善痛風性疼痛作為療效指標。

進入 FACT 試驗[17] 的 762 人中, 186 人是現有或曾有痛風石患者 (febuxostat 80 組 59 人、febuxostat 120 組 65 人、allopurinol 300 組 62 人), 其中 156 人在基線點有痛風石, 經 52 週治療後, febuxostat 80 組、febuxostat 120 組和 allopurinol

90% may represent substantial heterogeneity; 75% to 100% considerable heterogeneity[26].

300 組各有 32 位、26 位和 30 位痛風石範圍減少，減少百分比的中位數依次為 83%、66%和 50%，各組間無統計上顯著差異；三組各有 33 人、28 人和 35 人痛風石數量有減少，但改變量極少（中位數依次為 0、-1 和 0）[17]。APEX 試驗[18] 1,072 人中 297 人現有或曾有痛風石，febuxostat 80 組、febuxostat 120 組、febuxostat 240 組、allopurinol 100/300 組和 placebo 組依次為 62 人（24%）、79 人（30%）、36 人（27%）、76（28%）和 44 人（33%），經 28 週治療後，只有 febuxostat 120 組痛風石平均減少數量的百分比（1.2）較 placebo 組（0.3）高（ $p \leq 0.05$ ），其他各組間無論痛風石大小或數量的改變均沒有統計上顯著差異[18]。CONFIRMS 試驗無各組痛風石改變量的療效指標。FACT 和 APEX 試驗，及其 3 年開放性延伸試驗 EXCEL 在最後一次回診與基線點之間痛風石變化的次要療效指標摘錄請參見下表，廠商另提供 FACT 試驗之未發表數據請見申請書第 35 頁表 2。（CDE 註：我國 Feburic[®]（febuxostat）仿單建議起始劑量為 40 毫克每天一次，二週後 SUA 未低於 6 mg/dL 的患者，建議使用 80 毫克。）

Groups	n	Percent change from baseline in primary tophus size at final visit median (inter-quartile range)	n	Change from baseline in the total number of tophi at final visit median (inter-quartile range)
APEX (up to 28 weeks)[27]				
febuxostat 80	42	-33.8 (-85.4 to 0.0)	42	0.0 (0.0 to 0.0)
febuxostat 120	50	-42.4 (-90.3 to 0.0)	53	0.0 (-1.0 to 0.0)
febuxostat 240	24	-47.0 (-80.0 to -13.8)	25	0.0 (-1.0 to 0.0)
allopurinol 100/300	61	-22.6 (-66.7 to 0)	62	0.0 (0.0 to 0.0)
placebo	26	-40.3 (-62.5 to -16.7)	27	0.0 (0.0 to 0.0)
FACT (up to 52 weeks)[28]				
febuxostat 80	50	-51.7 (-100 to -8.3)	52	0.0 (-1.0 to 0.0)
febuxostat 120	51	-43.8 (-83.0 to 0.0)	53	0.0 (-1.0 to 0.0)
allopurinol 300	44	-39.6 (-65.0 to 1.5)	47	0.0 (-1.0 to 0.0)
Groups	n	Percent change from baseline in primary tophus size at final visit median (inter-quartile range)	n	Percent change from baseline in the total number of tophi at final visit mean \pm standard deviation
EXCEL (up to 40 months)[29]				
febuxostat 80	107	-96 (-100 to -42)	107	-59.9 \pm 45.9
febuxostat 120	76	-84 (-100 to -16)	76	-58.3 \pm 42.5
allopurinol	14	-67 (-100 to 0)	14	-48.7 \pm 42.5

針對 Feburic[®] 對尿酸製造過多或尿酸排泄過低痛風患者均有效的部分，廠商所提出的證據是一篇 TMX-00-004 試驗的子分析[22]。TMX-00-004 隨機分派 153 位高尿酸血症的痛風病人於 febuxostat 40mg/d、febuxostat 80mg/d、febuxostat 120mg/d 和 placebo 治療組別，其中 118 位是尿酸排泄過低 (urinary uric acid, uUA \leq 800mg/24h) 的病人，32 位是尿酸製造過多 (uUA $>$ 800mg/24h) 的病人。經 28 天以 febuxostat 治療，無論排泄過低或尿酸製造過多病人皆有 50% 以上病人的

SUA 達到 6mg/dL 以下，唯依高尿酸症類型的療效分析非原定之療效指標[15]，此研究病人數偏少，檢定效力不足。數據摘要請見下表。

	Febuxostat			Placebo
	40mg/d	80mg/d	120mg/d	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Underexcretors	14/27 (51.9)	21/27 (77.8)	26/28 (92.9)	0/28 (0.0)
Overproducers	5/7 (71.4)	6/8 (75.0)	6/6 (100.0)	0/7 (0.0)

Febuxostat 與 allopurinol 比較的長期使用證據是 EXCEL 試驗[29, 30]，為 FACT 和 APEX 的 3 年開放性延伸試驗（請參見附錄表三），共有 1,086 位病人進入此試驗，其中 febuxostat 80 組 649 人、febuxostat 120 組 292 人、allopurinol 組 145 人（請參見廠商申請書 11.3.2 小節與本報告附錄表三）。試驗前 6 個月是試驗藥物可轉換期，三組用藥轉換比率依次為 25.2%、31.2% 和 59.3%（請見下表），廠商說明原服用 allopurinol 的病人有 59%（86/145）轉用 febuxostat，原服用 febuxostat 的病人有 3%（26/941）轉用 allopurinol。EXCEL 試驗結果[30]顯示初始治療期 febuxostat 80 組有 102 人的 SUA 未能達到 < 6 mg/dL，經轉換成 febuxostat 120 mg/dL 治療後有 62 人（61%）的 SUA 降至 6 mg/dL 以下；另有 24 人無論以 febuxostat 80 或 120 mg/dL 治療，SUA 均無法達到目標值，其中 4 人（17%）轉換為 allopurinol 治療後 SUA 可達到目標值以下；原以 allopurinol 治療的病人中，78 人的 SUA 未能達到 < 6 mg/dL，其中 32 人（41%）轉換成 febuxostat 80 mg/dL 治療後可以達到目標值以下，18 人（23%）轉換成 febuxostat 120 mg/dL 治療後達到目標值以下。（CDE 註：我國 Feburic[®]（febuxostat）仿單建議起始劑量為 40 毫克每天一次，二週後 SUA 未低於 6 mg/dL 的患者，建議使用 80 毫克。）

Initial treatment	Febuxostat 80mg	Febuxostat 120mg	Allopurinol
	N=649	N=292	N=145
Treatment changes	n (%)	n (%)	n (%)
Overall	164 (25.2)	91 (31.2)	86 (59.3)
SUA > 6.0mg/dL	141 (21.7)	22 (7.5)	82 (56.6)
Adverse event	1 (0.2)	7 (2.4)	1 (0.7)
Stable treatment	Febuxostat 80mg	Febuxostat 120mg	Allopurinol
	N=606	N=388	N=92
Premature discontinuations			
Overall	194 (32.0)	171 (44.1)	57 (62.0)
Adverse events	54 (8.9)	22 (5.7)	2 (2.2)
Therapeutic failure	10 (1.7)	38 (9.8)	22 (23.9)
Gout flares	2 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)

廠商申請書提出的申請適應症為「治療慢性痛風患者的高尿酸血症且對 allopurinol、benzbromarone、sulfapyrazone 或 probenecid 降尿酸劑療效反應不佳或不適用之痛風患者」。FACT 試驗[17]中，進入試驗前曾使用降尿酸藥品治療（allopurinol）的病人數為 44%（331/760），試驗未說明這些病人對先前使用 allopurinol 治療的反應。APEX 試驗[18]排除不能耐受（intolerance）allopurinol 的病人，在隨機分派前 30 天內使用過 allopurinol 者佔 29.5%（316/1072）。CONFIRMS 試驗[19] 2,268 人中有 276 人是已完成 febuxostat/allopurinol 3 到 5 年延伸性試驗的病人。Kamatani 2011a [25]和 Naoyuki 2011a [23]研究則未說明有多少病人進入臨床試驗前曾接受過降尿酸藥品治療。此 5 個 febuxostat 與 allopurinol 對照比較的臨床試驗，缺乏有多少病人是使用 allopurinol、benzbromarone、sulfapyrazone 或 probenecid 降尿酸劑療效反應不佳或不適用之痛風患者的數據。

四、療效評估結論

1. 依衛生署核可適應症和 ATC 分類碼，以及 febuxostat 80 毫克與 allopurinol 300 毫克具有大型直接比較隨機對照臨床試驗，故本中心建議以 allopurinol 為療效參考品。
2. 澳洲 PBAC 至民國 100 年 9 月 5 日止查無資料。
3. 加拿大 CADTH 委員會在 2011 年 4 月建議收載 febuxostat 用於有痛風症狀且曾對 allopurinol 有過敏反應的病人。
4. 英國 NICE 委員會在 2011 年 8 月建議有條件收載 febuxostat 用於治療已發生尿酸沉積（包括曾有或現有痛風石和/或痛風性關節炎）的慢性高尿酸血症，限制使用於對 allopurinol 無法耐受或有禁忌症的痛風病人之慢性高尿酸血症治療。無法耐受 allopurinol 的定義是指發生相當嚴重的副作用而需要停藥，或因嚴重副作用而使病人無法增加到藥證仿單許可內的全劑量以達到最佳療效。
5. 蘇格蘭 SMC 在 2010 年 8 月建議有條件收載 febuxostat 用於治療已發生尿酸沉積（包括曾有或現有痛風石和/或痛風性關節炎）的慢性高尿酸血症，限制使用於以 allopurinol 治療仍無法適當控制、不能耐受 allopurinol 或有 allopurinol 禁忌症者。
6. 三國使用支持 febuxostat 療效證據的來源主要為與 allopurinol 對照比較的臨床試驗：TMX-00-004、FACT、APEX、CONFIRMS、EXCEL。
7. 在安全性部分，最常見與治療相關之不良事件包括肝功能異常、腹瀉、頭痛、噁心和皮疹；未發現嚴重致死性皮膚過敏反應，如史蒂文生-強生症候群或毒性表皮壞死溶解症等不良事件。蘇格蘭 SMC 建議 febuxostat 開始治療前後應監測肝臟功能與觀察有無心血管事件發生。

8. 廠商申請書系統性文獻回顧，計劃分析與納入文獻標準之 PICOD 依次為高尿酸血症、痛風病患；Feburic® 40 毫克或 80 毫克；allopurinol；療效與安全性；隨機分派對照試驗。在 Feburic® 80 毫克與 allopurinol 治療後 SUA 達到 6.0mg/dL 以下的人數比較，經 Mantel-Haenszel 方法採用固定效應模式分析 APEX 試驗和 CONFIRMS 試驗數據，結果顯示 Feburic® 80 毫克組在最後一次回診日所測量的 SUA < 6.0mg/dL 人數比率較 allopurinol 組高，勝算比為 3.30(95% CI: 2.81~3.89, $p < 0.0001$)，異質性分析結果顯示 $\text{Chi}^2 = 1.96$ 、 $p = 0.16$ 、 $I^2 = 49\%$ ；以隨機效應模式分析結果一致。Feburic® 80 毫克與 allopurinol 治療腎功能正常者在最後 3 個月間，固定效應模式分析顯示 Feburic® 80 毫克組比 allopurinol 組有較多比率病人達到 SUA < 6.0mg/dL，勝算比為 3.61 (95% CI: 2.75~4.74；heterogeneity $\text{Chi}^2 = 1.40$, $p = 0.24$, $I^2 = 29\%$)；輕度至中度腎功能障礙者，Feburic® 80 毫克組比 allopurinol 組有較多比率病人達到 SUA < 6.0mg/dL，勝算比為 3.49 (95% CI: 2.69~4.53；heterogeneity $\text{Chi}^2 = 1.03$, $p = 0.31$, $I^2 = 3\%$)。在 Feburic® 40 毫克與 allopurinol 治療後 SUA 達到 6.0mg/dL 以下人數比較，經固定效應模式分析 CONFIRMS 試驗、Kamatani 2011a 和 Naoyuki 2011a 試驗數據，結果顯示 Feburic® 40 毫克組在最後一次回診日所測量的 SUA < 6.0mg/dL 人數比率較 allopurinol 組高，勝算比為 1.22 (95% CI: 1.01~1.48)，異質性分析結果顯示 $\text{Chi}^2 = 4.60$ 、 $p = 0.10$ 、 $I^2 = 57\%$ ；然採用隨機效應模式分析時勝算比為 1.52 (95% CI: 0.89~2.60, $p=0.13$)，顯示 Feburic® 40 毫克組和 allopurinol 組的整體效應未達統計上顯著差異；由固定效應模式和隨機效應模式分析結果，顯示 Feburic® 40 毫克組在 SUA 小於 6.0mg/dL 的整體效應具有比 allopurinol 組高的趨勢，但可能潛在受異質性因素影響，仍無法有明確結論。CONFIRMS 試驗、Kamatani 2011a 和 Naoyuki 2011a 研究間，病人的痛風病程不同。Feburic® 與 allopurinol 之間安全性比較統合分析部分，廠商提供上述 5 個臨床試驗發生任何不良事件數據的統合結果，經隨機效應模式分析顯示 Feburic® 組比 allopurinol 組發生任何不良事件的相對危險性顯著較低，風險比為 0.94(95% CI: 0.90~0.99, $p = 0.02$)，顯示以 Feburic® 治療比 allopurinol 治療改善 6% 的任何不良事件。廠商未提供與治療相關之不良事件或特定不良事件的統合分析結果。上述臨床試驗中沒有發現嚴重致死性皮膚過敏反應，如史蒂文生-強生症候群或毒性表皮壞死溶解症等不良事件。系統性文獻分析未提供改善痛風性疼痛療效指標分析。
9. 沒有研究數據顯示 Feburic® 40 毫克組和 allopurinol 組在減少痛風石大小有差異。依據 FACT、APEX 和 EXCEL 試驗結果，Feburic® 80 毫克組和 allopurinol 組減少痛風石大小的差異未達統計上顯著意義。
10. TMX-00-004 試驗子分析延續 TMX-00-004 隨機分派 153 位高尿酸血症的痛風病人於 febuxostat 40mg/d、febuxostat 80mg/d、febuxostat 120mg/d 和 placebo 治療組別，其中 118 位是尿酸排泄過低 ($\text{uUA} \leq 800\text{mg}/24\text{h}$) 的病人，32 位

是尿酸製造過多 (uUA > 800mg/24h) 的病人。經 28 天以 febuxostat 治療，無論排泄過低或尿酸製造過多病人皆有 50% 以上病人的 SUA 達到 6mg/dL 以下；唯依高尿酸症類型的療效分析非原定之療效指標，此研究病人數偏少，檢定效力不足。

11. 廠商申請書提出的申請適應症為「治療慢性痛風患者的高尿酸血症且對 allopurinol、benzbromarone、sulfapyrazone 或 probenecid 降尿酸劑療效反應不佳或不適用之痛風患者」。5 個 febuxostat 與 allopurinol 對照比較的臨床試驗，缺乏有多少病人是使用 allopurinol、benzbromarone、sulfapyrazone 或 probenecid 降尿酸劑療效反應不佳或不適用之痛風患者的數據。

五、經濟評估報告 (含文獻回顧摘要)

來源	報告日期
加拿大 CADTH	有，2011/4/25
澳洲 PBAC	無
英國 NICE	有，2008/12/17
英國 SMC	有，2010/9/13
Cochrane	有，protocol 一份 (2010 年)
其他	無

(一) 加拿大 [7]

CEDAC 於 2011 年 3 月，建議本品用於「對 allopurinol 過敏的痛風病患」。

於經濟評估部分，廠商提出一個成本效用分析(cost-utility analysis)，用以比較 febuxostat 80mg daily 及 allopurinol 300mg daily 的成本效益。該分析模型包含三種健康狀態：痛風間歇期、痛風發作期及死亡。病人的痛風狀態、醫療資源耗用情況及健康相關生活品質主要與病人血清尿酸濃度(serum uric acid, SUA)有關，而 SUA 數據主要來自 febuxostat 三個臨床試驗的結果 (APEX、FACT、CONFIRMS)。

廠商的經濟評估結果顯示：febuxostat 比起 allopurinol，每多獲得一個 QALY 需多花 18,395 加幣。然而，CEDAC 委員會認為此分析有以下幾點疑慮：

1. 關於病人 SUA 與病人痛風狀態及健康相關生活品質的相關性，其支持研究有限。廠商提出的敏感度分析結果顯示：該經濟評估深受模型中使用的病人生活品質效用值影響，其敏感度分析結果為 9,862~64,652 加幣/QALY

gained。而且，臨床試驗結果也顯示兩組病人的生活品質相當接近。

2. 該經濟評估之 allopurinol 組採用固定劑量(300mg daily)對 allopurinol 組較不利（因為無法得知較高劑量或劑量遞增的 allopurinol 的效果）。

CEDAC 委員會請病友團體發表的意見總結如下：

1. 病友團體相當在意痛風急性發作時的疼痛。
2. 病友團體認為 febuxostat 是現有治療不適用時的一個治療選擇。

(二)澳洲

截至 2011 年 9 月 15 日，CDE 並未於 PBAC 網站上查獲 febuxostat 相關之經濟評估報告。

(三)英國

NICE[9]

英國 NICE 於 2008 年 12 月，建議 febuxostat 用於對 allopurinol 無法耐受，或為治療禁忌的痛風患者。對 allopurinol 無法耐受定義為有嚴重副作用必須停藥，或避免需要增加至最大劑量才能達到適當的療效。

在經濟評估部分，廠商提交一個決策樹模式來評估 febuxostat 80mg daily 或 febuxostat 120mg daily 與固定劑量 allopurinol 300mg daily 比較的成本效益。該模型的分析時限為兩年，包含一年的臨床試驗資料及一年的外推資料，然後延長至五年以呈現敏感度分析的結果。

基礎分析的結果顯示：febuxostat 比起 allopurinol，每多獲得一個 QALY 需多花 16,574 英鎊。廠商執行的機率敏感度分析結果顯示：febuxostat 比起 allopurinol，每多獲得一個 QALY 平均需多花 16,324 英鎊（95%CI 為 6,281~239,928 英鎊/QALY）。

Evidence Review Group (ERG) 認為廠商所提之經濟評估具有以下不確定性：

1. 分析模型沒有納入「沒接受治療」的病人，無法得知 febuxostat 比起「沒接受治療」的成本效益。
2. ERG 希望了解病人連續的治療策略 (a sequence of strategies)，用以了解某藥物治療無反應後的治療選擇。關於此點，廠商以臨床資料不足予以婉拒，而且廠商認為「在 febuxostat 於一線使用時符合成本效益的情況下」，考慮 febuxostat 為二線使用是不道德的(unethical)。
3. 分析模型假設 febuxostat 組病人兩年的服藥配合度佳，但此點與臨床試驗的數據不符；FACT 及 APEX 試驗皆顯示 febuxostat 組的服藥配合度低於 allopurinol 組，不過 EXCEL 試驗則顯示 febuxostat 組的服藥配合度較好。

4. ERG 認為此分析模型中，病人血中尿酸值與痛風發作的關係存在著不確定性。

NICE 委員會認為：

1. 可調整劑量的 allopurinol (最大劑量 900mg/day) 是 febuxostat 目前最佳的比較品。
2. 廠商之經濟分析以固定劑量 allopurinol 作為比較品，其 ICER 值可能明顯低估。
3. 由於血中尿酸值與痛風發作之間的關係仍具有不確定性，此會增加估計 ICER 時的不確定性。
4. 廠商之經濟分析中，使用 febuxostat 增加的 QALY(0.032) 包含「避免急性痛風發作」(0.006) 及「預防痛風症狀所增加之慢性生活品質」等兩部份，NICE 委員會認為後者對 QALY gained 的影響太過顯著。因此 NICE 委員會認為，若移除「預防痛風症狀所增加之慢性生活品質」部分，則 febuxostat 的真正 ICER 值應該會落在 15,000~81,000 英鎊/QALY gained。
5. 在經濟分析之成本部分，影響最大的參數為藥費 (因為在英國 febuxostat 與 allopurinol 的藥費差距為 13 倍)，若治療可避免急性痛風的發作則有費用節省的效果。然而，在費用節省的部分，NICE 委員會認為 febuxostat 的效果可能稍有誇大，因為 febuxostat 與 allopurinol 在「避免急性痛風發作次數的差異」上，可能有些許高估。
6. 在 febuxostat 比較無治療(placebo)的經濟分析中，febuxostat 的 ICER 值為 3,727 英鎊/QALY gained。 NICE 委員會認為：若病人對 allopurinol 不耐受或為治療禁忌時，使用 febuxostat 治療的 ICER 值應該在可接受的範圍內(雖然缺乏此部分的療效證據)。

NICE 委員會總結認為：雖然 febuxostat 比固定劑量的 allopurinol 療效佳，但並未比現在的最佳治療「可調整劑量的 allopurinol」符合臨床及經濟效益。因此，NICE 委員會建議 febuxostat 應該用於對 allopurinol 無法耐受，或為治療禁忌的痛風患者。

SMC[10]

2010 年 8 月 SMC 建議收載 Adenuric® (febuxostat) 於不適合使用 allopurinol、無法耐受 allopurinol、或 allopurinol 為治療禁忌的痛風患者。

在經濟評估方面，廠商提交一份成本效用分析來評估不同的治療療程，療程包含第一線或第二線使用 febuxostat 80mg daily 及 febuxostat 120mg daily，及每天使用固定劑量 allopurinol 300mg 的成本效益。治療有反應定義為病人血中尿酸值降低至 6mg/dL 以下。當病人接受第一種治療於前三個月內無法達到治療反應，則轉換到下一種治療，當「沒有治療 (no treatment)」時則治療療程結束。

分析時限為 5 年。各藥物的療效數據從臨床試驗中獲得，而長期的治療效果(兩年)及病人健康生活品質、及醫療資源耗用情況則由觀察性研究中獲得。

經濟分析結果顯示：比起一線使用 allopurinol 300mg，「一線不適用 allopurinol 300mg，於二線使用 febuxostat 80mg/120mg daily」是最符合成本效益的療程，其每多獲得一個 QALY 需多花 3,578 英鎊（花費增加 530 英鎊，QALY 增加 0.15）；此療程也比「一線使用 febuxostat，之後使用 allopurinol」佔優勢（成本較低，療效較佳）。此分析的缺點為「一線不適用 allopurinol，於二線使用 febuxostat」的療程，其病人不是第一線真的接受 allopurinol 的病人。若病人第一線真的接受 allopurinol，且未達到適當的治療效果，則病人在二線使用 febuxostat，比起一線使用 allopurinol，其每多獲得一個 QALY 需多花 5,529 英鎊。

若病人第一線使用 febuxostat，比起沒治療（假設 allopurinol 為治療禁忌的情況），其每多獲得一個 QALY 需多花 4,957 英鎊；然而，此分析的缺點也在於數據並非直接來自於「allopurinol 為治療禁忌的病人」。

SMC 委員會認為此分析有以下缺點：

1. 分析時限僅 5 年，並非終身。
2. Allopurinol 為 300mg daily 的固定劑量，沒有劑量較高(大於 300mg/day)的結果。
3. 不確定試驗前預防性投藥對痛風發作的影響。
4. 不確定血中尿酸值與健康生活品質的關係。敏感度分析顯示：經濟分析的結果受此點影響最大。

總結來說，SMC 委員會認為：雖然此分析存在著一些不確定性，但此分析仍呈現出「病人不適用 allopurinol、無法耐受 allopurinol、或 allopurinol 為治療禁忌時，二線使用 febuxostat」的經濟分析結果。

(四) 其他

Cochrane[31]

CDE 於 Cochrane 資料庫中搜尋到一篇關於 febuxostat 用於慢性痛風的之研究，然而，該研究目前仍處於 protocol 的階段（2010 年開始），其完成日期仍不確定。

PubMed

CDE 於 PubMed 資料庫中以關鍵字 febuxostat 及 cost 進行查詢，共搜尋到 7 篇文章，其中 2 篇文章為 febuxostat 的成本效益分析[32, 33]；然而，上述 2 篇成本效益分析，其文章內容與英國 NICE 之 HTA 報告內容相同，故本處不再重複論述。

六、我國之適用性

(一) 核價參考藥品選擇之建議依據

- 廠商擬申請本品為突破創新新藥，若委員會決議本品為第 1 類新藥，則本品可依現行核價原則進行核價，不需核價參考品。
- 若委員會決議本品不屬於第 1 類新藥，則 CDE/HTA 建議以 Allopurinol 作為本品之核價參考品，因為 allopurinol 與本品屬於相同藥理機轉，且具有直接比較試驗。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

根據英國 NICE 的 HTA 評估報告[9]，febuxostat 用於「對 allopurinol 無法耐受，或為治療禁忌的痛風患者」，可能符合成本效益。

(三) 疾病負擔

根據莊等人於 2005 年至 2008 年進行之台灣營養健康調查結果顯示：國內成人之痛風盛行率，男性為 8.21%，女性為 2.33%[34]；以此數據配合內政部提供的人口統計年報[35]，可估計目前國內之痛風患者約為 98 萬人左右。

在尋求醫療的病人方面，根據許等人進行之健保資料庫分析顯示[36]：民國 89 年接受門診治療的痛風病患約佔總人口的 1.69%，接受急診及住院治療的痛風病患分別約佔總人口的 0.061% 及 0.026%。若假設目前尋求醫療的痛風患者比率無太大變化（仍約佔總人口的 1.69%），則目前國內使用健保的痛風患者人數約為 39 萬人左右。

在慢性痛風治療藥物方面，根據健保局提供的資料顯示，2010 年健保給付降尿酸劑的費用約為 1.7 億元，其中用量最大的藥品為 benzbromarone (含 100mg 及 50mg)，給付藥費約 1.04 億元；用量次之的藥品為 sulfinpyrazone，給付藥費約 3,300 萬元；而 allopurinol (含 100mg 及 300mg) 的給付藥費約 3,000 萬元。Probenecid 的使用量較少，2010 年健保僅給付藥費不到 1 萬元。

(四) 預算衝擊部份

若本品納入健保給付，據廠商預估，第一年健保給付本品之藥費約 4,300 萬元，至第五年會增加至 1.77 億元；而本品納入給付造成之財務衝擊，第一年約 3,300 萬元，至第五年會增加至 1.52 億元。

CDE 認為廠商之分析邏輯清楚，然而，某些參數可能存在不確定性：

1. 廠商預估本品之每年市佔率：廠商預估本品第一年之市佔率約 5%，至第五

年成長至 20%。由於廠商本次申請 Feburic 之健保適應症範圍較廣（相較於英國 NICE、SMC 及加拿大 CEDAC 建議之給付條件。各國之給付條件可參見表二），在國內痛風人口眾多的情況下，市佔率的些許變化即可能對財務衝擊預估值造成相當影響。

2. 國內目前接受治療的痛風病人百分比（44%）：此數據並無註明資料來源。

CDE 評估認為：由於廠商本次申請 Feburic 之健保適應症範圍較廣，在此情況下，廠商預估之財務衝擊可能較為保守。CDE 估計，若廠商預估本品之每年市佔率，比原預估值增加 10%（即第一年 5.5%，第五年 22%），則本品納入健保造成之財務衝擊，比起原預估值，第一年約增加 331 萬，至第五年增加 1,728 萬元（即第一年的財務衝擊約 3,600 萬，第五年的財務衝擊約 1.69 億）。

七、經濟評估結論

1. 加拿大 CEDAC 及英國 NICE、SMC 皆有 Feburic 之經濟評估報告。其報告普遍認為：Feburic 用於二線的情況（對 allopurinol 過敏、無法耐受，或為治療禁忌），可能符合成本效益。
2. 在財務衝擊方面，據廠商估計，本品若納入健保給付，第一年造成之財務衝擊約 3,300 萬（市佔率預估為 5%），第五年之財務衝擊會增加至 1.52 億（市佔率增加至 20%）。由於廠商本次申請 Feburic 之健保適應症較廣，且國內痛風人口眾多，因此，CDE 認為廠商之財務衝擊預估值可能較為保守。

參考資料

1. Wilson JF. Gout. *Annals of Internal Medicine* 2010;152:ITC2-1.
2. Rider TG, Jordan KM. The modern management of gout. *Rheumatology* 2010;49:5-14.
3. 台灣痛風與高尿酸血症診療指引：中華民國風濕病醫學會、國家衛生研究院；2007.
4. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology* 2007;46:1372-4.
5. ATC/DDD Index 2011. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2011. (Accessed Sep. 19, 2011, at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.)
6. 藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業. 行政院衛生署. (Accessed Sep. 18, 2011, at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>.)
7. Common Drug Review - febuxostat (Uloric- Takeda Canada Lnc.) April 25, 2011 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2011. (Accessed Sep. 5, 2011, at http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Uloric_April-29-11.pdf.)
8. Product Monograph: ULORIC, Febuxostat Tablets, 80 mg. Health Canada, 2010. (Accessed Sep. 15, 2011, at <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00011450>.)
9. TA164 Hyperuricaemia - febuxostat: guidance. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011. (Accessed Sep. 5, 2011, at <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12101/42738/42738.pdf>.)
10. febuxostat 80mg and 120mg tablets (Adenuric®) SMC No. (637/10) Scottish Medicines Consortium (SMC), 2010. (Accessed Sep. 5, 2011, at <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/febuxostat-Adenuric-FINAL-August-2010.pdf>.)
11. Adenuric (febuxostat). European Medicines Agency, 2008. (Accessed Sep. 15, 2011, at http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000777/human_med_000627.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.)
12. Whelton A, MacDonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal Function in Gout: Long-Term Treatment Effects of Febuxostat. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2011;17:7-13 0.1097/RHU.0b013e318204aab4.

13. Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of Prophylaxis on Gout Flares After the Initiation of Urate-Lowering Therapy: Analysis of Data From Three Phase III Trials. *Clinical therapeutics* 2010;32:2386-97.
14. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology* 2009;48:188-94.
15. Dose-Response, Safety and Efficacy of Febuxostat in Subjects With Gout. *ClinicalTrials.gov*. (Accessed Sep. 23, 2011, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00174967>.)
16. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: A twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:916-23.
17. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *New England Journal of Medicine* 2005;353:2450-61.
18. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Care & Research* 2008;59:1540-8.
19. Becker M, Schumacher HR, Espinoza L, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R63.
20. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, et al. Multicenter, Open-Label Study of Long-Term Administration of Febuxostat (TMX-67) in Japanese Patients With Hyperuricemia Including Gout. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2011b;17:S50-S6 10.1097/RHU.0b013e31822541d0.
21. Naoyuki K, Shin F, Toshikazu H, et al. Placebo-Controlled Double-Blind Dose-Response Study of the Non-Purine-Selective Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat (TMX-67) in Patients With Hyperuricemia (Including Gout Patients) in Japan: Late Phase 2 Clinical Study. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2011c;17:S35-S43 10.1097/RHU.0b013e31821d351d.
22. GOLDFARB DS, MacDONALD PA, HUNT B, GUNAWARDHANA L. Febuxostat in Gout: Serum Urate Response in Uric Acid Overproducers and Underexcretors. *The Journal of Rheumatology* 2011;38:1385-9.
23. Naoyuki K, Shin F, Toshikazu H, et al. An Allopurinol-Controlled, Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel Between-Group, Comparative Study of

- Febuxostat (TMX-67), a Non-Purine-Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase, in Patients With Hyperuricemia Including Those With Gout in Japan: Phase 2 Exploratory Clinical Study. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2011a;17:S44-S9 10.1097/RHU.0b013e31821d352f.
24. Naoyuki K, Shin F, Toshikazu H, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind Study of the Non-Purine-Selective Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat (TMX-67) in Patients With Hyperuricemia Including Those With Gout in Japan: Phase 3 Clinical Study. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2011b;17:S19-S26 10.1097/RHU.0b013e31821d36de.
 25. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, et al. An Allopurinol-Controlled, Randomized, Double-Dummy, Double-Blind, Parallel Between-Group, Comparative Study of Febuxostat (TMX-67), a Non-Purine-Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase, in Patients With Hyperuricemia Including Those With Gout in Japan: Phase 3 Clinical Study. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2011a;17:S13-S8 0.1097/RHU.0b013e31821d36cc.
 26. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 5.0.2 ed. England: John Wiley & Sons Ltd.; 2009.
 27. Phase 3, Febuxostat, Allopurinol and Placebo-Controlled Study in Gout Subjects. (APEX). *ClinicalTrials.gov*, 2011. (Accessed Sep. 23, 2011, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00174915>.)
 28. Febuxostat Versus Allopurinol Control Trial in Subjects With Gout (FACT). *ClinicalTrials.gov*, 2011. (Accessed Sep. 23, 2011, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00102440>.)
 29. Allopurinol Versus Febuxostat in Subjects Completing the Phase 3 Trials C02-009 or C02-010 (EXCEL). *ClinicalTrials.gov*, 2010. (Accessed Sep. 26, 2011, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00175019>.)
 30. 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. *The Journal of Rheumatology* 2009;36:1273-82.
 31. The Cochrane collaboration. Febuxostat for treating chronic gout (Protocol). 2010. (Accessed Sep 7th, 2011, at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008653/pdf>.)
 32. Stevenson M, Pandor A. Febuxostat for the management of hyperuricaemia in patients with gout: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2011;29:133-40.
 33. Stevenson M, Pandor A. Febuxostat for the treatment of hyperuricaemia in people with gout: a single technology appraisal. *Health Technol Assess*

- 2009;13 Suppl 3:37-42.
34. Chuang SY, Lee SC, Hsieh YT, Pan WH. Trends in hyperuricemia and gout prevalence: Nutrition and Health Survey in Taiwan from 1993-1996 to 2005-2008. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 2011;20:301-8.
 35. 戶籍人口統計年報 . (Accessed Sep. 29th, 2011, at <http://sowf.moi.gov.tw/stat/year/y02-01.xls>.)
 36. 許芳瑾. 碩士論文-痛風患者的醫療利用分析. 中國醫藥學院醫務管理研究所; 2003.
 37. Long-Term Safety of Febuxostat in Subjects With Gout. (FOCUS). *ClinicalTrials.gov*, 2011. (Accessed Sep. 26, 2011, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00174941>.)

附錄

附錄表一 申請書系統性文獻回顧執行統合分析文獻之基本資料

文獻編號	1	2	3	4	5
試驗名稱	FACT	APEX	CONFIRMS		
作者年代	Becker 2005[17]	Schumacher 2008[18]	Becker 2010[19]	Kamatani 2011a[25]	Naoyuki 2011a[23]
研究設計	第三期、多中心、隨機、雙盲	第三期、多中心、隨機、雙盲、平行組	第三期、多中心、隨機、雙盲	第三期、隨機、雙盲、雙虛擬、平行組	第二期、多中心、隨機、開放標籤、平行組
洗除期	14 days	14 days	30 days	14 days	14 days
研究地點	美國、加拿大	美國	美國	日本	日本
研究期間	52 weeks	28 weeks	28 weeks	8 weeks	16 weeks
總人數	762	1,072	2,268	244	40
分組/人數	febuxostat 80mg/d 257 febuxostat 120mg/d 251 allopurinol 300mg/d 254	febuxostat 80mg/d 267 febuxostat 120mg/d 269 febuxostat 240mg/d 134 allopurinol 10/ 100/300mg/d 258 Placebo 134	febuxostat 40mg/d 757 febuxostat 80mg/d 756 allopurinol 145/ 200/300mg/d 610	febuxostat 40mg/d 122 allopurinol 200mg/d 122	febuxostat 40mg/d 10 febuxostat 60mg/d 10 allopurinol 300mg/d 20
介入措施	Prophylaxis (colchicine 0.6 mg qd or naproxen 250 mg bid) was administered to all patients during the washout period and the first 8 weeks of double-blind treatment.	Prophylaxis (colchicine 0.6 mg qd or naproxen 250 mg bid) was provided during the washout period for subjects receiving prior urate-lowering therapies or	Prophylaxis (colchicine 0.6 mg qd or naproxen 250 mg bid) was provided during the 30-day washout period and throughout the subsequent six-month treatment period.	12-day introduction period: febuxostat 10mg/d allopurinol 100mg/d 44-day treatment period: febuxostat 20mg*2/qd allopurinol 100mg/bid	Week 1: febuxostat 10mg/d allopurinol 100mg/d Week 2: febuxostat 20mg/d allopurinol 200mg/d

文獻編號	1	2	3	4	5
試驗名稱	FACT	APEX	CONFIRMS		
作者年代	Becker 2005[17]	Schumacher 2008[18]	Becker 2010[19]	Kamatani 2011a[25]	Naoyuki 2011a[23]
		upon randomization for subjects not receiving prior urate-lowering therapy, and was continued for the first 8 weeks of the study.	All subjects receiving naproxen prophylaxis also received lansoprazole 15 mg daily.		Week 6: febuxostat 40mg/d allopurinol 300mg/d Week 10: febuxostat 40mg/d febuxostat 60mg/d allopurinol 300mg/d
納入標準	Adult; With gout and with SUA \geq 8.0 mg/dL. The subjects met the preliminary criteria of the ACR for acute arthritis of gout.	18–85 years of age; With gout (defined by the ACR preliminary criteria), hyperuricemia (SUA \geq 8.0 mg/dL), and normal (sCr \leq 1.5 mg/dL) or impaired (sCr $>$ 1.5 to \leq 2.0 mg/dL) renal function at day -2.	18–85 years of age; With a diagnosis of gout fulfilling ACR preliminary criteria and SUA \geq 8.0 mg/dL, normal, mild (eCLcr of 60 to 89 ml/minute) or moderate (30 to 59 ml/minute) renal impairment; Subjects successfully completing either of two previously reported long-term, open-label febuxostat or febuxostat/allopurinol extension studies were also eligible for enrollment.	\geq 20 years; Patients had hyperuricemia (SUA \geq 8.0 mg/dL), including some with gout.	\geq 20 years; Patients had hyperuricemia, including gout (SUA $>$ 7.0 mg/dL for patients with gout; \geq 8.0 mg/dL for patients with hyperuricemia who were receiving medication or therapy for urinary calculus, hypertension, hyperlipidemia, or abnormal glucose tolerance; and \geq 9.0 mg/dL for patients with hyperuricemia without complications.)
排除標準	sCr $>$ 1.5 mg/dL or an eCLcr	Intolerance to allopurinol,	Secondary hyperuricemia	Malignant tumors suspected	Malignant tumors suspected

文獻編號	1	2	3	4	5
試驗名稱	FACT	APEX	CONFIRMS		
作者年代	Becker 2005[17]	Schumacher 2008[18]	Becker 2010[19]	Kamatani 2011a[25]	Naoyuki 2011a[23]
	< 50 ml/minute; pregnancy or lactation; use of urate-lowering agents, azathioprine, 6-mercaptopurine, thiazide diuretics, or medications containing aspirin (> 325 mg daily) or other salicylates; BMI > 50 kg/m ² ; a history of xanthinuria, active liver disease, or hepatic dysfunction; use of prednisone at > 10 mg/d; a change in hormone-replacement therapy or oral-contraceptive therapy within the previous 3 months; and a history of alcohol abuse or an alcohol intake of > 14 drinks per week.	naproxen, or colchicine; history of renal calculi; alcohol intake of ≥ 14 drinks/week; hepatic dysfunction with ALT and AST > 1.5 times the ULN; or any other significant medical conditions.	(myeloproliferative disorder); xanthinuria; severe renal impairment (eCLcr <30 ml/minute); ALT and AST >1.5 times the ULN; consumption of > 14 alcoholic drinks per week or a history of alcoholism or drug abuse within five years; or a medical condition that, in the investigator's opinion, would interfere with treatment, safety, or adherence to the protocol.	of secondary hyperuricemia, severe cardiovascular diseases, deteriorating renal function (sCr ≥1.5 mg/dL), or deteriorating liver function (either AST or ALT > 2 times the ULN), and developing gouty arthritis or in remission from gouty arthritis for less than 14 days. Drugs that impact SUA were prohibited for 2 weeks before the preregistration test and throughout the study period.	of secondary hyperuricemia, severe cardiovascular diseases, deteriorating renal function (sCr ≥1.5 mg/dL), or deteriorating liver function (either AST or ALT > 2 times the ULN), and developing gouty arthritis or in remission from gouty arthritis for less than 14 days. Drugs that impact SUA were prohibited for 2 weeks before the preregistration test and throughout the study period.

註：藥品洗除期: washout period; 雙盲: double blind; 雙虛擬: double dummy; 平行組: parallel group; bid: twice daily; qd: once daily; ACR: American College of Rheumatology; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; ULN: upper limit of normal; sCr: serum creatinine level; eCLcr: estimated creatinine clearance; BMI: body-mass index.

附錄表二 以安慰劑為比較品之 RCTs 文獻基本資料

文獻編號	6	10	11
試驗名稱	TMX-00-004		
作者年代	Becker 2005[16, 22]	Naoyuki 2011b[24]	Naoyuki 2011c[21]
研究設計	第二期、多中心、隨機、雙盲、劑量反應研究	第三期、多中心、隨機、雙盲、平行組	第二期、多中心、隨機、雙盲、平行組、劑量反應研究
洗除期	14 days	Not available	Not available
研究地點	美國	日本	日本
研究期間	4 weeks	8 weeks	16 weeks
總人數	153	102	202
分組/人數	febuxostat 40mg/d 37 febuxostat 80mg/d 40 febuxostat 120mg/d 38 placebo 38	febuxostat 20mg/d 35 febuxostat 40mg/d 34 placebo 33	febuxostat 20mg/d 43 febuxostat 40mg/d 41 febuxostat 60mg/d 38 febuxostat 80mg/d 42 placebo 38
介入措施	Prophylaxis (colchicine 0.6 mg bid) was provided during the washout period and the first 2 weeks of double-blind treatment.	Week 1: febuxostat 10mg/d. Week 3: febuxostat 20 or 40 mg/d.	Week 1: febuxostat 10mg/d Week 2: febuxostat 20mg/d Week 6: febuxostat 20mg/d febuxostat 40mg/d Week 10: febuxostat 20mg/d febuxostat 40mg/d febuxostat 60mg/d

文獻編號	6	10	11
試驗名稱	TMX-00-004		
作者年代	Becker 2005[16, 22]	Naoyuki 2011b[24]	Naoyuki 2011c[21]
			febuxostat 80mg/d
納入標準	Adult patients with gout and hyperuricemia (SUA \geq 8.0 mg/dL). All met the ACR preliminary criteria for acute arthritis of primary gout.	\geq 20 years; With hyperuricemia (SUA \geq 8.0 mg/dL), including gout.	\geq 20 years; Patients had hyperuricemia, including gout (SUA $>$ 7.0 mg/dL for patients with gout; \geq 8.0 mg/dL for patients with hyperuricemia who were receiving medication or therapy for urinary calculus, hypertension, hyperlipidemia, or abnormal glucose tolerance; and \geq 9.0 mg/dL for patients with hyperuricemia without complications.)
排除標準	sCr $>$ 1.5 mg/dL (eCLcr $<$ 50 ml/minute); pregnancy or lactation; Concurrent therapy with urate-lowering agents, azathioprine, 6-mercaptopurine, or medications containing aspirin ($>$ 325 mg) or other salicylates; BMI $>$ 50 kg/m ² ; History of xanthinuria, active liver disease, or hepatic dysfunction; changes in thiazide or steroid therapy (within 1 month of study) or in hormone replacement/oral contraceptive therapy (within 3 months of study); or history of alcohol abuse or intake of \geq 14 drinks/ week.	Malignant tumors suspected of having secondary hyperuricemia, Compromised renal function (sCr $>$ 1.5 mg/dL), Compromised hepatic function (AST or ALT $>$ 2 times the ULN), and Patients having gouty arthritis.	Malignant tumors suspected of having secondary hyperuricemia, Severe hypertension, HbA1c $>$ 0.08, Compromised renal function (sCr $>$ 1.5 mg/dL), Compromised hepatic function (AST or ALT $>$ 2 times the ULN), Patients with gouty arthritis, and Patients routinely using NSAIDs or corticosteroids (excluding corticosteroid for topical use).

註：藥品洗除期: washout period; 雙盲: double blind; 平行組: parallel group; 劑量反應: dose response; bid: twice daily; qd: once daily; ACR: American College of Rheumatology; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; ULN: upper limit of normal; sCr: serum creatinine level; eCLcr: estimated creatinine clearance; BMI: body-mass index; NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs.

附錄表三 其他臨床試驗文獻基本資料

文獻編號	7	23	12																
試驗名稱	EXCEL	FOCUS																	
作者年代	Becker 2009[29, 30]	Schumacher 2009[12, 14, 37]	Kamatani 2011b[20]																
研究設計	長期、多中心、開放標籤延伸試驗	長期、多中心、開放標籤延伸試驗	多中心、開放標籤、劑量提升試驗																
研究地點	美國、加拿	美國	日本																
研究期間	3 years	5 years	52 weeks																
總人數	1,086	116	171																
分組/人數	<table border="0"> <tr> <td>febuxostat 80mg/d</td> <td>606</td> </tr> <tr> <td>febuxostat 120mg/d</td> <td>388</td> </tr> <tr> <td>allopurinol</td> <td>92</td> </tr> </table>	febuxostat 80mg/d	606	febuxostat 120mg/d	388	allopurinol	92	<table border="0"> <tr> <td>febuxostat 40mg/d</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>febuxostat 80mg/d</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>febuxostat 120mg/d</td> <td>29</td> </tr> </table>	febuxostat 40mg/d	8	febuxostat 80mg/d	79	febuxostat 120mg/d	29	<table border="0"> <tr> <td>febuxostat 40mg/d</td> <td>131</td> </tr> <tr> <td>febuxostat 60mg/d</td> <td>40</td> </tr> </table>	febuxostat 40mg/d	131	febuxostat 60mg/d	40
febuxostat 80mg/d	606																		
febuxostat 120mg/d	388																		
allopurinol	92																		
febuxostat 40mg/d	8																		
febuxostat 80mg/d	79																		
febuxostat 120mg/d	29																		
febuxostat 40mg/d	131																		
febuxostat 60mg/d	40																		
介入措施	<p>During the first 6 months of treatment, these subjects could switch their febuxostat dose to febuxostat 120 mg/d if SUA \geq 6.0 mg/dL. Subjects titrated to febuxostat 120 mg/d could switch back to febuxostat 80 mg/d, if necessary, to maintain SUA within the target range (\geq 3.0 and $<$ 6.0 mg/dL) or in response to an AE.</p>	<p>Each subject initially received febuxostat 80 mg/d for 4 weeks. In the period between Weeks 4 and 24, the dose of febuxostat could be titrated among doses of 40, 80 or 120 mg/d in order to maintain SUA between 3.0 and $<$ 6.0 mg/dL, to respond to an adverse event (AE), or at the discretion of the investigator. Dose adjustments could be made up to three times at study visits between Weeks 4 and 24. By Week 28, subjects were required to have been receiving a stable dose for at least 4 weeks. All subjects were provided with colchicine prophylaxis (0.6 mg twice daily) for the first 4 weeks.</p>	<p>Week 1: febuxostat 10mg/d Week 2: febuxostat 20mg/d Week 6: febuxostat 40mg/d Week 14: If SUA $>$ 6.0 mg/dL, then febuxostat increased to 60mg/d; otherwise, febuxostat maintained at 40mg/d. Week 15: febuxostat 40mg/d febuxostat 60mg/d</p>																

文獻編號	7	23	12
試驗名稱	EXCEL	FOCUS	
作者年代	Becker 2009[29, 30]	Schumacher 2009[12, 14, 37]	Kamatani 2011b[20]
納入標準	<p>Subjects previously completed one of the 2 Phase III trials (FACT or APEX);</p> <p>Has participated in a clinical study in which febuxostat was administered.</p> <p>Must not have experienced any serious study drug-related adverse events in the previous study.</p> <p>18–85 years of age;</p> <p>With gout (defined by the ACR preliminary criteria)</p> <p>Is receiving thiazide diuretic therapy (only to subjects randomized to or receiving febuxostat).</p> <p>Has aSUA less than 8.0 mg/dL and is not taking uric acid-lowering therapy (other than allopurinol or febuxostat).</p> <p>Females of childbearing potential who are sexually active must agree to use adequate contraception, and can neither be pregnant nor lactating from Screening throughout the duration of the study.</p>	<p>Included enrollment and completion of the 28-day TMX-00-004.</p> <p>18-85 years;</p> <p>with a history or presence of gout (ACR preliminary criteria);</p> <p>patients with mild or moderate renal impairment (sCr >1.5 mg/dL or 50 < eCLcr ≤ 80 ml/minute) were included;</p> <p>All female subjects had to be surgically sterile, using acceptable means of contraception or post-menopausal to be eligible.</p>	<p>≥ 20 years;</p> <p>With hyperuricemia (SUA ≥ 9.0 mg/dL), including gout.</p>
排除標準	<p>Has had any other significant medical condition as defined by the investigator that would interfere with the treatment, safety, or compliance with the protocol.</p> <p>Is intolerant of allopurinol.</p>	<p>pregnancy or lactation;</p> <p>History of xanthinuria;</p> <p>Alcohol consumption >14/week;</p> <p>Has a History of significant concomitant illness;</p> <p>Has active liver disease;</p> <p>BMI >50 kg/m²;</p> <p>Any other significant medical condition that would</p>	<p>Hyperuricemia possibly secondary to a malignant tumor or other diseases,</p> <p>HbA1c ≥ 8.0% or poor blood glucose control,</p> <p>sCr ≥ 1.8 mg/dL,</p> <p>severe hypertension (systolic pressure ≥180 mm Hg or diastolic pressure ≥110 mm Hg)</p> <p>or poor blood pressure control,</p>

文獻編號	7	23	12
試驗名稱	EXCEL	FOCUS	
作者年代	Becker 2009[29, 30]	Schumacher 2009[12, 14, 37]	Kamatani 2011b[20]
		interfere with the treatment, safety or compliance with the protocol, as defined by the investigator.	Hepatic dysfunction (AST or ALT >2 times the ULN), Patients with other severe disease.

註：開放標籤: open label; 劑量提升: dose escalation; bid: twice daily; qd: once daily; ACR: American College of Rheumatology; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; ULN: upper limit of normal; sCr: serum creatinine level; eCLcr: estimated creatinine clearance; BMI: body-mass index; NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs.

附錄表四 SUA < 6.0mg/dL 的療效比較資訊：febuxostat vs. allopurinol

文獻 編號	試驗 名稱	作者 年代	研究 期間	組別	實際治 療人數	主要療效 SUA < 6.0mg/dL (%)		次要療效 SUA < 6.0mg/dL (%)		
						Last 3 monthly	Final visit	At 8 weeks	At 16 weeks	Final visit n/N
4		Kamatani 2011a [25]	8 weeks	febuxostat 40mg/d	122			100(82.0) ⁺		
				allopurinol 200mg/d	120			84(70.0)		
5		Naoyuki 2011a [23]	16 weeks	febuxostat 40mg/d	9			8(88.9) ^{&}		
				febuxostat 60mg/d	8			8(100.0) ^{&}		
2	APEX	Schumacher 2008 [18]	28 weeks	allopurinol 300mg/d	16			11(68.8)		
				febuxostat 80mg/d	262	126(48.1)*		183/253(72.3) [^]		
				febuxostat 120mg/d	269	175(65.1)*		209/265(78.9) [^]		
				febuxostat 240mg/d	134	92(68.7)*		116/126(92.1) [^]		
				allopurinol 100/300mg/d	268	60(22.4)*		102/263(38.8) [^]		
			placebo	134	0(0)			1/127(0.8)		
3	CONFIRMS	Becker 2010 [19]	28 weeks	febuxostat 40mg/d	757			342(45.2)		
				febuxostat 80mg/d	756			507(67.1) [§]		
				allopurinol 200/300mg/d	755			318(42.1)		
1	FACT	Becker 2005 [17]	52 weeks	febuxostat 80mg/d	255	136(53.3) [#]		185/249(74.3) [#]		
				febuxostat 120mg/d	250	154(61.6) [#]		193/242(79.8) [#]		
				allopurinol 300mg/d	251	53(21.1)		88/242(36.4)		

⁺ = statistically significant (p = 0.034) versus allopurinol in all subjects. [&] = the difference between febuxostat groups and allopurinol groups was not statistically significant.

* = statistically significant (p < 0.001) versus placebo/allopurinol in all subjects. [^] = statistically significant (p ≤ 0.05) versus placebo/allopurinol in all subjects. [§] = statistically significant (p < 0.001) versus febuxostat 40mg /allopurinol in all subjects. [#] = statistically significant (p < 0.001) versus allopurinol in all subjects.

附錄表五 SUA < 6.0mg/dL 的療效比較資訊：febuxostat vs. placebo

文獻編號	作者年代	研究期間	組別	實際治療人數	主要療效 SUA < 6.0mg/dL at final visit (%)
6	Becker 2005 [16, 22]	4 weeks	febuxostat 40mg/d	37	NA [‡] (56) ⁺
			febuxostat 80mg/d	40	NA [‡] (76) ⁺
			febuxostat 120mg/d	38	NA [‡] (94) ⁺
			placebo	38	NA [‡] (0)
10	Naoyuki 2011b [24]	8 weeks	febuxostat 20mg/d	35	16(45.7) ^{&}
			febuxostat 40mg/d	34	31(91.2) ^{&}
			Placebo	33	0(0)
11	Naoyuki 2011c [21]	16 weeks	febuxostat 20mg/d	43	20(46.5)*
			febuxostat 40mg/d	41	34(82.9)*
			febuxostat 60mg/d	36	30(83.3)*
			febuxostat 80mg/d	41	36(87.8)*
			placebo	38	1(2.6)

[‡] = not available. ⁺ = statistically significant (p < 0.001) versus placebo in all subjects. [&] = statistically significant (p < 0.01) versus placebo in all subjects. * = statistically significant (p < 0.001) versus placebo in all subjects.