



**PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER<sup>®</sup>**  
**(RYFAKSYMINA 550 MG, TABLETKI POWLEKANE)**  
**STOSOWANY W CELU ZMNIEJSZENIA CZĘSTOŚCI NAWROTÓW**  
**EPIZODÓW JAWNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)**  
**PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, maj 2015

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....	6
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ .....	7
STRESZCZENIE .....	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	13
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	13
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	13
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	14
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	15
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	16
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	17
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	18
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....	19
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	20
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	21
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	23
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	24
4.1. WSTĘP .....	24
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	24
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RYFAKSYMINY (PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER®) STOSOWANEJ W CELU ZMNIEJSZENIA CZĘSTOŚCI NAWROTÓW EPIZODÓW JAWNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ.....	27
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ RYFAKSYMINY (PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER®) STOSOWANEJ W CELU ZMNIEJSZENIA CZĘSTOŚCI NAWROTÓW EPIZODÓW JAWNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ.....	31
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RYFAKSYMINY (PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER®) STOSOWANEJ W CELU ZMNIEJSZENIA CZĘSTOŚCI NAWROTÓW EPIZODÓW JAWNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ.....	44
5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RYFAKSYMINY (PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER®).....	55
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	57
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI .....	57
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	57
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RYFAKSYMINY (PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER®) .....	59
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	60
7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH Z ZAKRESU OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA RYFAKSYMINY.....	64
7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RYFAKSYMINY.....	66
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	68
8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	68
8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	68
9. DYSKUSJA.....	72
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	79
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	82
12. BIBLIOGRAFIA.....	86
13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW .....	90
14. ANEKS .....	93
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	93

---

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	99
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	100
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	101
14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	110
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	112
14.7. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD.....	116
14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS.....	117
14.9. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE.....	118
14.10. OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....	119
14.11. TABELY POMOCNICZE.....	119

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AASLD	ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CLDQ	ang. <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i> ; Kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
EASL	ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i> ; Europejskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	Badanie elektroencefalograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Zapalenie wątroby typu C
HE	ang. <i>Hepatic Encephalopathy</i> ; Encefalopatia wątrobowa
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HRQL	ang. <i>Health-related Quality of Life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> ; Laboratoryjny wskaźnik krzepnięcia krwi służący do oceny skuteczności leczenia doustnymi antykoagulantami
ISHEN	ang. <i>International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo ds. Encefalopatii Wątrobowej oraz Metabolizmu Azotowego
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
N	Liczba próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NDA	ang. <i>New Drug Application</i> ; Raport oceniający nowy lek przedkładany do agencji <i>Food and Drug Administration</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OLM	ang. <i>Open-label Maintenance</i> ; Faza leczenia podtrzymującego w badaniu otwartym
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PPA (PP)	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ;
PYE	ang. <i>Person-years of exposure</i> ; Osobo-lata ekspozycji na lek
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
TIPSS	ang. <i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i> ; Przeżyłne śródwątrobowe połączenie wrotno-układowe
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [54]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [52], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [53] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [54].
- W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano: 2 badania RCT z podwójnym zamaskowaniem bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w dawce 550 mg/2xdobę względem placebo w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, opisane w publikacjach [1]-[3] (i w referencji [24]) oraz [8]. W niniejszym opracowaniu uwzględniono także wyniki długoterminowego, otwartego badania typu *open-label maintenance* (OLM) [4], a także wyniki analiz *post-hoc* opartych na danych z badania RCT oraz OLM, które opisano w publikacjach [5], [6], [7]. Do analizy włączono także 3 retrospektywne badania obserwacyjne [9], [10], [11], w których oceniano wpływ stosowania ryfaksyminy na częstość i czas trwania hospitalizacji u pacjentów z nawrotami jawnej encefalopatii wątrobowej. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ryfaksyminy uwzględniono raporty opracowane przez EMA (ChPL [12]) oraz FDA [13], a także dodatkowo - badanie RCT [14] niespełniające kryteriów włączenia do głównej części analizy ze względu na odmienną od analizowanej populację oraz 2 opisy przypadków [15], [16]. Zidentyfikowano również 4 opracowania (badania) wtórne [21], [22], [23], [24], a na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) odnaleziono 4 badania nieopublikowane, dotyczące oceny efektów klinicznych ryfaksyminy stosowanej w dawce 1100 mg/dobę w analizowanym wskazaniu.
- Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 (opisanym w referencjach [1], [2], [3], [24]) wykazała, że zastosowanie ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę, w porównaniu do placebo w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, wiąże się z:
  - istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) wydłużeniem czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej oraz wydłużeniem czasu do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową,
  - istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej oraz konieczności hospitalizacji związanej z HE,
  - istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) wydłużeniem czasu do wzrostu nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna  $\geq 2$  punktów,
  - istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą redukcją stężenia amoniaku we krwi żyłnej,
  - istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą jakości życia pacjentów, którą oceniano za pomocą kwestionariusza CLDQ (ang. *Chronic Liver Disease Questionnaire*),
  - brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy odnośnie ryzyka hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn,
  - brakiem istotnej statystycznie ( $p \geq 0,05$ ;  $p = 0,0523$ ) różnicy odnośnie czasu do wzrostu nasilenia drżenia grubofalistego rąk (ang. *asterixis*),
  - brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, specyficznych działań niepożądanych związanych ze zwiększonym ryzykiem infekcji, a także ryzyka wycofania z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
- W drugim zidentyfikowanym badaniu, Ali i wsp. [8], przeprowadzonym w jednym ośrodku klinicznym w Pakistanie wykazano brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy stosowaniem ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę przez 6 miesięcy a placebo, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej

jak również ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

- W badaniu o akronimie RFHE3002 [4] będącym otwartą próbą bez grupy kontrolnej typu *open-label maintenance*, do którego przeniesiono pacjentów po zakończeniu badania RCT [1] raportowany wskaźnik hospitalizacji pozostawał niski, co wskazuje na utrzymywanie się efektów klinicznych ryfaksyminy w okresie obserwacji wynoszącym  $\geq 24$  miesiące. Wskaźnik częstości hospitalizacji związanych z encefalopatią wątrobową, jak i częstość występowania epizodów jawnej HE były zbliżone do wartości obserwowanych w historycznej grupie badanej otrzymującej ryfaksyminę w badaniu RCT oraz niższe niż w historycznej grupie kontrolnej otrzymującej placebo w ramach badania RCT. Długotrwałe stosowanie ryfaksyminy ( $\geq 24$  miesięcy) nie wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek/ ciężkich działań niepożądanych ani zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
- Wyniki 3 analiz retrospektywnych opartych na obserwacjach z realnej praktyki klinicznej [9], [10], [11] wskazały, że stosowanie ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę wiąże się ze zmniejszeniem częstości i długości hospitalizacji pacjentów z nawrotami jawnej encefalopatii wątrobowej w przebiegu marskości wątroby.
- Na podstawie danych z szeregu badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, można wnioskować o dobrym profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji charakteryzującej się przewidywalnymi działaniami niepożądanymi, najczęściej o charakterze dolegliwości żołądkowo-jelitowych.
- Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się przede wszystkim na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.
- Podsumowując, wyniki badań klinicznych o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i wyniki badań o niższej wiarygodności potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w dawce 550 mg/2xdobę w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w analizowanej populacji pacjentów z marskością wątroby.



## STRESZCZENIE

### **Cel analizy klinicznej:**

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat.

### **Metody:**

- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [52], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [53] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [54],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (badania kohortowe), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

### **Badania włączone do analizy klinicznej:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, jak i nierandomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller®) stosowanej w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat.

Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono:

- 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę względem placebo w profilaktyce nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej: badanie o akronimie RFHE3001 [1]-[3] (opisane również w referencji [24]) oraz badanie Ali i wsp. [8],
- 1 propektywne, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej typu *open-label maintenance* (OLM) o akronimie RFHE3002 [4], do którego przeniesiono pacjentów biorących poprzednio udział w badaniu RCT [1],
- 3 analizy *post-hoc* oparte na wynikach badań RFHE3001 oraz RFHE3002 [5], [6], [7],
- 3 retrospektywne badania obserwacyjne [9], [10] (badania kohortowe), [11] (badanie bez grupy kontrolnej), w których oceniano wpływ stosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę na częstość i czas trwania hospitalizacji u pacjentów z nawrotami jawnej encefalopatii wątrobowej,
- 5 publikacji zakwalifikowanych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy, w tym:
  - 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę w populacji pacjentów z minimalną encefalopatią wątrobową [14], a także 2 opisy przypadków [15], [16],
  - raporty opracowane przez EMA (ChPL) [12] oraz FDA [13],
- 4 opracowania (badania) wtórne, w tym:
  - przegląd systematyczny z meta-analizą [21],
  - przegląd systematyczny bez meta-analizy [22],

- o 1 opracowanie przeglądowe bez meta-analizy dotyczące zastosowania ryfaksyminy w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej [23],
- o raport NDA (ang. *New Drug Application*) oceniający efektywność kliniczną analizowanej interwencji przedłożony przez Producenta do agencji FDA [24],
- 4 badania nieopublikowane dotyczące oceny efektów klinicznych ryfaksyminy stosowanej w dawce 1100 mg/dobę w analizowanym wskazaniu [17], [18], [19], [20].

## **Wyniki**

### **Randomizowane badania kliniczne i prospektywne badanie bez grupy kontrolnej:**

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania o akronimie RFHE3001 (opisanego w referencjach [1], [2], [3], [22]) wykazała, że zastosowanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, wiąże się z:

- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ )** wydłużeniem czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (w tym także czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej HE [ang. *hepatic encephalopathy*] niezależnie od stopnia zaawansowania marskości wątroby według klasyfikacji Child-Pugh),
- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ )** wydłużeniem czasu do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** mniejszym ryzykiem wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** mniejszym ryzykiem hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową,
- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ )** wydłużeniem czasu do wzrostu nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna  $\geq 2$  punktów,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** większą redukcją stężenia amoniaku we krwi żyłnej,
- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ )** poprawą jakości życia pacjentów ocenianą za pomocą kwestionariusza CLDQ,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )** mniejszym ryzykiem wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej u chorych z marskością wątroby o etiologii wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV), jak i o etiologii innej niż HCV,
- brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy odnośnie ryzyka hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn,
- brakiem istotnej statystycznie ( $p = 0,0523$ ) różnicy odnośnie czasu do wzrostu nasilenia drżenia grubofalowego rąk (ang. *asterixis*), jakkolwiek należy podkreślić, że różnica ta znalazła się na granicy poziomu istotności statystycznej.

Dodatkowo, analiza *post-hoc* wykazała, że zastosowanie samej ryfaksyminy wiąże się z istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej oraz wydłużeniem czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej HE w porównaniu do terapii ryfaksymina w skojarzeniu z laktulozą [6].

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania Ali i wsp. wykazała, że zastosowanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [8].

Wynik raportowany w badaniu RCT [8] jest sprzeczny z wynikiem badania RFHE3001 [1]-[3], niemniej autorzy badania wskazali na potencjalne przyczyny takich obserwacji, dotyczące m.in. charakterystyki populacji pacjentów pochodzenia pakistańskiego, szczególnie w zakresie specyficznej flory bakteryjnej jelit, której właściwości uwarunkowane są czynnikami genetycznymi, środowiskowymi oraz dietą, a więc różnią się w poszczególnych grupach etnicznych. Autorzy badania sugerują, że określone szczepy bakterii tworzące florę bakteryjną jelit u pacjentów włączonych do badania [8] mogły wykazywać oporność w odniesieniu do stosowanej ryfaksyminy.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie ryfaksyminy w porównaniu do

placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, wystąpienia specyficznych działań niepożądanych związanych ze zwiększonym ryzykiem infekcji, wycofania z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1]-[3],
- brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w odniesieniu do ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu Ali i wsp. [8].

Analiza *post-hoc* wykazała, że zastosowanie samej ryfaksyminy wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu do podawania ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulozą [6].

Wyniki otwartego badania [4] wykazały, że długotrwałe ( $\geq 24$  miesiące) stosowanie ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę w populacji pacjentów z marskością wątroby i remisją jawnej encefalopatii wątrobowej (z których część brała wcześniej udział w badaniu RCT [1]-[3]) wiąże się ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji związanych z HE, jak i hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn (na poziomie zbliżonym do historycznej grupy badanej stosującej ryfaksyminę w badaniu RCT oraz niższym niż w historycznej grupie kontrolnej stosującej placebo w badaniu RCT), bez jednoczesnego wzrostu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, a także ryzyka zgonu. Co istotne, liczba zgonów w niniejszym badaniu była niższa niż spodziewana w tej populacji pacjentów z przewlekłymi schorzeniami wątroby, a większość przypadków zgonów wynikała z progresji podstawowej choroby wątroby, w tym z niewydolności lub nowotworów wątroby. Wyniki te sugerują, że długotrwałe leczenie ryfaksyminą nie wywiera negatywnego wpływu na ryzyko zgonu związane z wystąpieniem powikłań u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami wątroby w stadium zaawansowanym.

#### ***Badania o niższej wiarygodności:***

Dodatkowa analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki badań retrospektywnych przeprowadzonych w warunkach realnej praktyki klinicznej wskazuje, że stosowanie ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę wiąże się ze zmniejszeniem częstości i długości hospitalizacji pacjentów z marskością wątroby, co przekłada się na zwiększenie efektywności kosztów zastosowanej terapii. W badaniu [10] wykazano, że zastosowanie ryfaksyminy w monoterapii u pacjentów z encefalopatią wątrobową w przebiegu marskości wątroby jest około 50% bardziej efektywne kosztowo niż stosowanie samej laktulozy lub ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulozą; w wyniku zastosowania ryfaksyminy w monoterapii obserwowano wydłużenie czasu do ponownego przyjęcia do szpitala w porównaniu do innych schematów leczenia tj. laktulozy w monoterapii lub laktulozy w skojarzeniu z ryfaksyminą.

#### ***Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:***

Profil bezpieczeństwa oraz częstość występowania jakichkolwiek lub ciężkich działań niepożądanych w wyniku długoterminowego stosowania ryfaksyminy przez 24 miesiące [4] były zbliżone do obserwacji z badania RCT, w którym lek podawano przez 6 miesięcy [1]-[3]. Nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia infekcji, w tym także zakażeń bakterią *Clostridium difficile* ani rozwoju oporności bakteryjnej. Większość działań niepożądanych wynikała z progresji choroby podstawowej czyli marskości wątroby. Wyniki raportowane w badaniach klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej potwierdzają dobry i przewidywalny profil bezpieczeństwa ryfaksyminy, a korzyści kliniczne związane z zastosowaną terapią wydają się znacznie przewyższać ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.

#### ***Opracowania (badania) wtórne:***

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się m.in na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy. Wyniki meta-analizy [21] obejmującej zarówno badania RCT z zakresu leczenia objawów jawnej encefalopatii wątrobowej, jak i zapobiegania nawrotom epizodów HE wykazały, że ryfaksymina w dawce 1200 lub 1100 mg/dobę zmniejsza ryzyko zgonu w analizowanej populacji chorych z marskością wątroby.

*Wnioski z analizy klinicznej:*

**Podsumowując, na podstawie wyników badań RCT o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki badania *open-label maintenance*, analiz *post-hoc* oraz retrospektywnych badań obserwacyjnych można wnioskować, że ryfaksymina podawana w dawce 550 mg/2xdobę jest lekiem o udokumentowanej skuteczności klinicznej w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Analizowany preparat cechuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa.**

## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat.

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

### 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [52], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [53] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [54]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia i standardy postępowania klinicznego, zestawienie analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [55].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej

dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [52] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., J.K.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerydy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 15.05.2015-17.05.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., J.K.). W strategii wyszukiwania wykorzystano



indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*<sup>®</sup>,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (<http://www.pasl.pl>), Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (<http://www.ptneuro.pl>) oraz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (<http://www.ptg-e.org.pl>), Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (<http://www.pteilchz.org.pl/>), jak i *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (<http://www.ishen.org/>), *European Association for the Study of the Liver* (<http://www.easl.eu/>), *American Association for the Study of Liver Diseases* (<http://www.aasld.org/>) oraz *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (<http://apasl.info>) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 15.05.2015-17.05.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

#### **2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO**

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – stanowią pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z rozpoznaniem encefalopatii wątrobowej,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi podawanie produktu leczniczego



Tixteller® (ryfaksymina),

- komparator/ technologię opcjonalną (ang. *comparison*) – stanowi brak interwencji (placebo),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: czasem przeżycia do wystąpienia pierwszego epizodu encefalopatii wątrobowej, czasem do wystąpienia nasilenia objawów ocenianych w skali Conna, czasem do wystąpienia nasilenia drżenia grubofalowego (ang. *asterixis*), czasem do hospitalizacji, zmianą nasilenia objawów neurologicznych i behawioralnych, zmianą stężenia amoniaku we krwi żyłnej), oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych [związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim, włoskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: pacjenci z rozpoznaniem encefalopatii wątrobowej,
- badania oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller®) stosowanej w dawce 550 mg/2x dobę,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań

niepożądanym, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*<sup>®</sup>.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., J.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby trzeciej - P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów

publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [52].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej [56].

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie

ocenanemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy [56].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [52]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [57], [58], [59].

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

## 2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (A.M., J.K.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla negatywnych punktów końcowych z zakresu danych dychotomicznych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [60]. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*; OR) obliczanego metodą

Peto. Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to Event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

### 2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Próbie agregacji wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz, jednakże ze względu na zidentyfikowane różnice w obrębie włączonych badań, odstąpiono od przeprowadzenia meta-analizy.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (zapobieganie nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego, opisu aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa w Krakowie [55].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. *population*)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie.

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podanie ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller) w dawce 550 mg/2x dobę.

**(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną** stanowi brak interwencji (podanie placebo). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zamieszczono w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa w Krakowie [55].

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
  - czas do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej,
  - czas do hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową,
  - czas do wystąpienia nasilenia objawów HE ocenianych w skali Conna,
  - czas do wystąpienia nasilenia drżenia grubofalowego (ang. *asterixis*),
  - ocena jakości życia według kwestionariusza CLDQ (ang. *Chronic Liver Disease Questionnaire*),
  - ryzyko wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej,
  - ryzyko hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową,
  - ryzyko hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn,
  - zmiany stężenia amoniaku we krwi żyłnej,
  - test krytycznej częstości migotania,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - jakichkolwiek działań niepożądanych,
  - ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,



- o zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej.

## **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

### **4.1. WSTĘP**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (A.M, J.K.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

### **4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono: 2 randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w dawce 550 mg/2xdobę względem placebo w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej: badanie o akronimie RFHE3001 opisane w publikacjach [1]-[3] oraz badanie Ali i wsp., 2014 [8].

Ponadto, w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki długoterminowego, otwartego badania typu *open-label maintenance* (OLM) o akronimie RFHE3002 [4], do którego włączono część pacjentów biorących udział w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1]-[3], a także przedstawiono wyniki analiz *post-hoc* opartych na danych z badania RCT o akronimie RFHE3001 oraz badania OLM, które opisano w publikacjach [5], [6], [7].

Do analizy włączono także 3 retrospektywne badania obserwacyjne dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych/posteru [9], [10] (badania kohortowe), [11] (badanie bez grupy



kontrolnej), w których oceniano wpływ stosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę na częstość i czas trwania hospitalizacji u pacjentów z nawrotami jawnej encefalopatii wątrobowej.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ryfaksyminy uwzględniono raporty opracowane przez *European Medicines Agency* (ChPL [12]) oraz *Food and Drug Administration* [13], a także dodatkowo - badanie RCT [14] przeprowadzone w grupie chorych z minimalną encefalopatią wątrobową, którzy otrzymywali ryfaksyminę w dawce 1100 mg/dobę oraz 2 opisy przypadków [15], [16].

W niniejszej analizie uwzględnione zostały również 2 opracowania (badania) wtórne będące przeglądem systematycznym z meta-analizą [21] oraz bez meta-analizy [22], a także 1 opracowanie przeglądowe bez meta-analizy dotyczące zastosowania ryfaksyminy w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej [23] oraz raport NDA (ang. *New Drug Application*) oceniający efektywność kliniczną analizowanej interwencji przedłożony przez Producenta do agencji FDA [24]. Dodatkowo, na stronie rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)) zidentyfikowano 4 badania nieopublikowane, dotyczące oceny efektów klinicznych ryfaksyminy stosowanej w dawce 1100 mg/dobę w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

**Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller®) w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥18 lat.**

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja	
<b>Randomizowane badania kliniczne</b>					
Pacjenci z epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie	Randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem (RCT)	ryfaksymina vs placebo	bezpośrednie	[1]-[3], [8]	
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja		
<b>Badania nierandomizowane lub/ i badania o niższej wiarygodności</b>					
Pacjenci z epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie	Badanie <i>open-label maintenance</i> bez grupy kontrolnej (OLM)	ryfaksymina	[4]		
	Analizy <i>post-hoc</i> oparte na wynikach badania RCT i OLM		[5], [6], [7]		
	Retrospektywne badania obserwacyjne		[9], [10], [11]		
<b>Badania nieopublikowane</b>					
Pacjenci z epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie	badania RCT uwzględnione w rejestrze badań klinicznych; www.clinical.trial.gov	ryfaksymina vs ryfaksymina + laktuloza, ryfaksymina vs placebo, ryfaksymina vs laktuloza	[17], [18], [19], [20]		
	<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>				
	Opracowania <i>European Medicines Agency, Food and Drug Administration</i>	ryfaksymina	[12] (ChPL), [13] (ulotka opracowana przez FDA)		
	Inne badania kliniczne	ryfaksymina vs placebo	[14]		
	Opisy przypadków	ryfaksymina	[15], [16]		
	<b>Opracowania (badania) wtórne</b>				
	Przegląd systematyczny z meta-analizą	ryfaksymina	[21]		
	Przegląd systematyczny bez meta-analizy		[22]		
	Opracowanie przeglądowe		[23]		
Raport NDA	[24]				

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego. EMA – europejska agencja *European Medicines Agency*. FDA – amerykańska agencja *Food and Drug Administration*. NDA – *New Drug Application*.

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RYFAKSYMINY (PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER®) STOSOWANEJ W CELU ZMNIJSZENIA CZĘSTOŚCI NAWROTÓW EPIZODÓW JAWNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem, w ramach których analizowano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w dawce 550 mg/2xdobę względem placebo w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej (ang. *hepatic encephalopathy*, HE) [1]-[3], [8].

Do badania o akronimie RFHE3001 [1]-[3], jak i do badania Ali i wsp., 2014 [8] włączono pacjentów z rozpoznaniem co najmniej dwóch epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej (stopień upośledzenia/nasilenie objawów w skali Conna  $\geq 2$ ) w przebiegu marskości wątroby w czasie ostatnich 6 miesięcy i udokumentowaną remisją (nasilenie objawów w skali Conna 0 lub 1) w momencie rozpoczęcia badania oraz stopniem nasilenia choroby określonym jako  $\leq 25$  punktów w skali MELD (ang. *Model for End-Stage Liver Disease*; zakres skali: 6-40 punktów; wyższa punktacja odpowiada większemu nasileniu/zaawansowaniu choroby). Dodatkowo, do badania [1]-[3] włączono pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat, natomiast do badania [8] włączono pacjentów bez względu na wiek, jakkolwiek w referencyjnej publikacji zaznaczono, że większość chorych była w wieku 41-69 lat.

W przypadku badania [1]-[3] epizody encefalopatii wątrobowej indukowane: krwotokiem z przewodu pokarmowego wymagające przetoczenia co najmniej 2 jednostek krwi, stosowaniem określonych leków, niewydolnością nerek wymagającą dializ, a także urazami ośrodkowego układu nerwowego nie były zaliczane do wcześniejszych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do uwzględnionych badań RCT zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących ryfaksyminę w dawce 550 mg/2xdobę lub do grup otrzymujących placebo. Okres leczenia wynosił 6 miesięcy lub trwał do czasu przerwania udziału w badaniu z powodu wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej lub z innej przyczyny. W czasie trwania badania dozwolone było jednoczesne stosowanie laktulozy; w badaniu [1]-[3] laktulozę stosowało 91,4% pacjentów z grupy badanej oraz 91,2% chorych z grupy kontrolnej, natomiast w badaniu [8] równoczesną terapię laktulozą stosowali wszyscy pacjenci (100%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu o akronimie RFHE3001 [1]-[3] był czas do wystąpienia pierwszego, przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej definiowany jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do wzrostu nasilenia objawów od wyjściowego stopnia 0 lub 1 w skali Conna do stopnia 2. lub wyższego lub wzrost nasilenia objawów w skali Conna od początkowego stopnia 0 do stopnia 1. wraz z jednoczesnym 1-punktowym wzrostem nasilenia drżenia

grubofalistego rąk (ang. *asterixis*). Drugorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie był czas do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową (hospitalizacji bezpośrednio wynikającej z wystąpienia epizodu jawnej HE lub wystąpienie objawów HE w trakcie hospitalizacji). W badaniu oceniano także zmiany nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna, zmiany nasilenia drżenia grubofalistego rąk, zmiany stężenia amoniaku we krwi, a także wpływ leczenia na jakość życia pacjentów i profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii.

Nasilenie objawów w skali Conna stopniowane było następująco: 0 – brak zaburzeń osobowości i zachowania; 1 – nieznaczne zaburzenia świadomości lub/i koncentracji, euforia lub niepokój, krótszy czas reakcji, zaburzenia zdolności dodawania i odejmowania liczb; 2 – letarg, dezorientacja odnośnie czasu, wyraźne zmiany osobowości, nieadekwatne zachowania; 3 – senność lub półstupor, splątanie, duża dezorientacja, zachowania dziwaczne; 4 – śpiączka. Nasilenie drżenia grubofalistego rąk (ang. *asterixis*) stopniowane było następująco: 0 – brak ruchów trzepoczących rąk, 1 – kilka ruchów trzepoczących rąk, 2 – okazjonalne ruchy trzepoczące rąk, 3 – częste ruchy trzepoczące rąk, 4 – prawie bezustanne ruchy trzepoczące rąk.

Metody i najważniejsze wyniki badania o akronimie RFHE3001 [1]-[3] przedstawiono w głównej publikacji - Bass i wsp., 2010 [1]. W publikacji [2] przedstawiono natomiast wyniki analizy z zakresu oceny jakości życia (ang. *health-related quality of life*; HRQL) pacjentów z encefalopatią wątrobową w przebiegu marskości wątroby, biorących udział w randomizowanym badaniu o akronimie RFHE3001. Wpływ zastosowanego leczenia ryfaksyminą na zmiany jakości życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza CLDQ (ang. *The Chronic Liver Disease Questionnaire*) adresowanego tylko do chorych z przewlekłymi chorobami wątroby. Niniejsza analiza obejmowała pacjentów poddanych randomizacji tylko w północnoamerykańskich ośrodkach klinicznych tj. w USA oraz Kanadzie (N=101 pacjentów w grupie badanej oraz N=118 pacjentów w grupie kontrolnej) ponieważ kwestionariusz CLDQ nie był odpowiednio walidowanym narzędziem do oceny jakości życia chorych w rosyjskich ośrodkach klinicznych. Kwestionariusz CLDQ ujęty jest w 29 pytaniach rozdzielonych na 6 głównych domen, tj.: dolegliwości ze strony jamy brzusznej (3 pytania), poczucie zmęczenia (5 pytań), objawy ogólne (5 pytań), aktywność życiowa (3 pytania), reakcje emocjonalne (8 pytań), nerwowość (5 pytań). Odpowiedź na każde pytanie oceniana jest w skali od 1 do 7, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

W publikacji [3] (dostępnej tylko w postaci abstraktu) przedstawiono wyniki subanalizy opartej na wynikach badania o akronimie RFHE3001 z zakresu oceny efektów klinicznych stosowania ryfaksyminy względem placebo w podgrupie pacjentów z marskością o etiologii wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Poza wynikami randomizowanego badania RFHE3001 raportowanymi głównie w publikacji [1], a także [2], [3], wyniki analizy innych punktów końcowych ocenianych w ww. badaniu przedstawiono w

oparciu o dane z raportu oceniającego NDA [24].

Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w randomizowanym badaniu Ali i wsp., 2014 [8] było wystąpienie przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, który definiowano jako nasilenie objawów w skali Conna  $\geq 2$ . punktów, indukowane progresją marskości wątroby, zaparciami lub zaburzeniami elektrolitowymi.

Analizę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa zastosowanej terapii w badaniu o akronimie RFHE3001 [1]-[3] przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to treat*) obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=140 pacjentów w grupie badanej oraz N=159 pacjentów w grupie kontrolnej). Średni czas leczenia wynosił  $130,3 \pm 56,5$  dni w grupie badanej oraz  $105,7 \pm 62,7$  dni w grupie kontrolnej. Stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) definiowany jako przyjęcie co najmniej 80% przydzielonych tabletek był wysoki w obu grupach i wynosił odpowiednio 84,3% oraz 84,9% w grupie badanej oraz kontrolnej [1]-[3]. Również w badaniu [8] ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=63 pacjentów w grupie badanej oraz N=63 pacjentów w grupie kontrolnej), a wskaźnik *compliance* był wysoki; wszyscy pacjenci zgłosili się na badania kontrolne do przychodni gastroenterologicznej z wyjątkiem 1 chorego w każdej grupie utraconego z okresu obserwacji.

Ze względu na różnice odnośnie definicji wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w badaniach [1]-[3] oraz [8] oraz brak innych „wspólnych” punktów końcowych zdecydowano o nie przeprowadzaniu agregacji wyników ww. badań. Przeprowadzenie meta-analizy wyników z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy nie było możliwe ze względu na brak wystarczająco szczegółowych danych liczbowych w publikacji [8]. Ponadto, autorzy badania [8] wskazali na dodatkowe różnice pomiędzy badaniem [1]-[3] przeprowadzonym w krajach zachodnich, a badaniem [8] przeprowadzonym w Pakistanie w odniesieniu do etiologii marskości wątroby, a także rodzaju bakteryjnej flory jelitowej pacjentów, której właściwości, w tym oporność na antybiotyki uwarunkowane są czynnikami genetycznymi, a także środowiskowymi.

Zidentyfikowane badanie o akronimie RFHE3002 opisane w publikacji [4] było otwartą próbą kliniczną III fazy stanowiącą kontynuację (ang. *open-label maintenance study*; OLM) badania RCT o akronimie RFHE3001 [1]-[3] mającą na celu oszacowanie efektów klinicznych długotrwałego stosowania ryfaksyminy w profilaktyce nawrotów encefalopatii wątrobowej. Spośród wszystkich 392 pacjentów analizowanych w badaniu [4], 322 chorych otrzymywało ryfaksyminę w otwartej fazie badania [4] (pozostałych 70 pacjentów stanowiło historyczną grupę przyjmującą lek w badaniu RCT ale nie uczestniczyło w badaniu o akronimie RFHE3002). Do otwartej fazy badania [4] włączono 70 pacjentów z grupy badanej otrzymującej ryfaksyminę oraz 82 chorych z grupy placebo uczestniczących w badaniu RCT [1]. Dodatkowo, do niniejszego badania włączono również 170 nowych pacjentów. W

związku z powyższym, populacja pacjentów rozpoczynających po raz pierwszy terapię ryfaksyminą obejmowała 252 chorych [nowa grupa badana (N=170) + historyczna grupa placebo (N=82)]. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu o akronimie RFHE3002 przyjmowali ryfaksyminę w dawce 550 mg/2xdobę. Okres leczenia i obserwacji w badaniu wynosił 24 miesiące. Łącznie 89% pacjentów otrzymywało równocześnie laktulozę. Celem niniejszego badania była przede wszystkim ocena bezpieczeństwa długotrwałego stosowania ryfaksyminy [4].

Ponadto, w ramach niniejszego opracowania omówiono wyniki analizy *post-hoc* przedstawionej w publikacji [5] mającej na celu ocenę ryzyka wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej oraz ryzyka hospitalizacji w populacji pacjentów przyjmujących placebo w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1]-[3], a następnie otrzymujących ryfaksyminę w ramach przedłużonej, otwartej fazy badania o akronimie RFHE3002 (badanie *open-label maintenance*; OLM) [4]. Spośród 159 chorych przydzielonych losowo do grupy kontrolnej (placebo) w badaniu RCT, 82 pacjentów zostało włączonych do otwartego badania OLM i poddanych leczeniu ryfaksyminą w dawce 550 mg/2xdobę. W niniejszej analizie uwzględniającej wyżej opisaną subpopulację chorych (N=82) przeprowadzono porównanie wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy względem placebo przyjmowanego w trakcie trwania badania RCT [1]-[3] (historyczna grupa kontrolna) [5].

W publikacji [6] dostępnej tylko w postaci abstraktu przedstawiono analizę *post-hoc* obejmującą zagregowane wyniki z łącznej populacji chorych otrzymujących ryfaksyminę w dawce 550 mg/2xdobę zarówno w ramach badania RCT [1]-[3], jak i badania OLM [4]. Przeprowadzone porównanie dotyczyło efektów klinicznych ryfaksyminy stosowanej w skojarzeniu z laktulożą względem ryfaksyminy podawanej w monoterapii.

W publikacji [7] dostępnej tylko w postaci abstraktu opisano z kolei wyniki analizy *post-hoc* z badania o akronimie RFHE3002 mającej na celu oszacowanie zależności pomiędzy liczbą poprzednich epizodów encefalopatii wątrobowej na ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów w przyszłości.

Dawka (550 mg/2xdobę) i sposób podania (doustnie) ryfaksyminy zastosowane w badaniach RCT [1]-[3] oraz [8] oraz w badaniu o akronimie RFHE3002 [4] były zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Tixteller® [12], jak i obowiązującymi wytycznymi postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu [61].

## 5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ RYFAKSYMINY (PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER®) STOSOWANEJ W CELU ZMNIEJSZENIA CZĘSTOŚCI NAWROTÓW EPIZODÓW JAWNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ

Randomizowane badanie kliniczne o akronimie RFHE3001: Bass i wsp., 2010 [1], Sanyal i wsp., 2011 [2], Neff i wsp., 2013 [3], raport NDA [24]

### 5.1.1. Wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej

Piewszorzędownym punktem końcowym analizowanym w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 był czas do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) ryfaksyminy względem placebo; czas od randomizacji do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT); dane z referencji [1].

Punkt końcowy [pierwszorzędowy punkt końcowy]	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas do wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej	bd.	bd.	0,42 [0,28; 0,64]	<0,001

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. bd. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) wydłużeniem** czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT); dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej	31 (22,1%)	73 (45,9%)	0,48 [0,34; 0,68]	<0,05	5 [3; 8]

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem** wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Parametr NNT (oszacowany przez Autorów analizy) wyniósł 5, co oznacza, że podawanie ryfaksyminy zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się z przeżyciem bez epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej



dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (należy zaznaczyć, że wartość parametru NNT przedstawiona w publikacji referencyjnej [1] i obliczona dla punktu końcowego – czas do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej HE wyniosła 4).

Analiza wyników dla poszczególnych składowych pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był czas do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, potwierdziła skuteczność ryfaksyminy w zakresie analizowanego efektu klinicznego.

**Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; składowe pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego – wystąpienie przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT); dane z referencji [24].**

Punkt końcowy [składowe pierwszorzędowego punktu końcowego]	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p**
Epizod jawnej encefalopatii wątrobowej	31 (22,1%)	73 (45,9%)	0,48 [0,34; 0,68]	<0,0001
Nasilenie objawów w skali Conna $\geq 2$	28 (20,0%)	58 (36,5%)	0,55 [0,37; 0,80]	0,0019
Równoczesny wzrost nasilenia objawów w skali Conna i wzrost nasilenia ang. <i>asterixis</i> o 1 punkt względem wartości wyjściowej (gdy wyjściowe nasilenie wynosiło 0 punktów)	3 (2,1%)	15 (9,4%)	0,23 [0,07; 0,71]	0,0088

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem** wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej definiowanego zarówno jako nasilenia objawów  $\geq 2$  punkty według skali Conna, jak i równoczesny wzrost nasilenia objawów w skali Conna oraz nasilenia drżenia grubofalistego rąk (ang. *asterixis*) o 1 punkt względem wartości wyjściowej wynoszącej 0 w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Po skorygowaniu istotnych czynników predykcyjnych, w wyniku terapii ryfaksyminą raportowano 60% redukcję ryzyka wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej względem placebo w czasie trwania badania. Wynik ten wskazuje, że zastosowanie ryfaksyminy wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania epizodów HE w przypadku stwierdzenia istotnych, niezależnych czynników, takich jak: wiek ( $p=0,0160$ ), stopień zaawansowania choroby wątroby w skali MELD ( $p=0,0003$ ), czas trwania udokumentowanej remisji HE ( $p=0,1089$ ), liczba wcześniejszych epizodów HE ( $p=0,0022$ ). Po uwzględnieniu wszystkich ww. czynników w modelu statystycznym, wartość HR dla porównania ryfaksyminy względem placebo w odniesieniu do wydłużenia czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej wyniosła 0,403 (95% CI: 0,264; 0,617;  $p < 0,0001$ ) [24].



**Tabela 5. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) ryfaksyminy względem placebo; czas do wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w poszczególnych subpopulacjach pacjentów (ITT); dane z referencji [1].**

Subgrupa/ czynnik		Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	Wartość p dla różnicy (HR) między grupami**
Ośrodki kliniczne	USA i Kanada	101	118	<0,001
	Rosja	39	41	0,03
Płeć	męska	75	107	0,009
	żeńską	65	52	<0,001
Wiek	<65 lat	113	128	<0,001
	≥65 lat	27	31	0,01
Rasa/ grupa etniczna	biała	118	139	<0,001
	inna	22	20	0,046
Punktacja MELD [stopień zaawansowania schorzenia wątroby]	≤10	34	48	0,01
	11-18	94	96	<0,001
	19-24	12	14	0,21
Punktacja Conna [stopień upośledzenia stanu zdrowia w przebiegu HE]	0	93	107	0,002
	1	47	52	0,003
Stosowanie laktulozy na początku badania	tak	128	145	<0,001
	nie	12	14	0,33
Cukrzyca	tak	44	56	0,01
	nie	96	103	<0,001
Czas trwania remisji	≤90 dni	100	110	<0,001
	>90 dni	39	48	0,04
Liczba epizodów HE w czasie ostatnich 6 miesięcy	2	97	111	0,002
	>2	43	47	0,003
Zabieg TIPSS	tak	12	20	0,03
	nie	128	139	<0,001

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. HE (ang. *hepatic encephalopathy*) – encefalopatia wątrobowa. TIPSS (ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) – przeszłyne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe.

Wpływ ryfaksyminy na redukcję ryzyka wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy był stały prawie we wszystkich analizowanych grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na czynniki predykcyjne, zarówno demograficzne, jak i kliniczne.

Raportowane różnice między grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej tylko w dwóch przypadkach: u chorych z marskością wątroby w stadium zaawansowanym (19-24 punkty w skali MELD) oraz u pacjentów nie stosujących laktulozy w momencie rozpoczęcia badania. Należy jednak podkreślić, że brak istotności statystycznej w przypadku raportowanych różnic wynikał z małej liczby pacjentów uwzględnionych w porównywanych podgrupach.

W publikacji [24] przedstawiono wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego w zależności od stopnia zaawansowania marskości wątroby według klasyfikacji Child-Pugh (wskaźnik prognostyczny w

marskości i kwalifikacji do przeszczepienia wątroby: klasa A - rokowanie dobre, B - rokowanie pośrednie i C - rokowanie złe).

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w zależności od stopnia zaawansowania marskości wątroby według klasyfikacji Child-Pugh (ITT); dane z referencji [24].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	HR [95% CI]**	Wartość p**
klasa A	8 (17,4%)	26 (46,4%)	0,339 [0,153; 0,749]	0,0050
klasa B	15 (23,1%)	32 (44,4%)	0,442 [0,239; 0,816]	0,0073
klasa C	5 (29,4%)	9 (64,3%)	0,345 [0,115; 1,037]	0,0474

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ) wydłużeniem** czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej niezależnie od stopnia zaawansowania marskości wątroby według klasyfikacji Child-Pugh w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Z grupy 299 pacjentów włączonych do badania RFHE3001, u 128 chorych (42,8%) marskość wątroby związana była z wirusowym zapaleniem typu C (HCV). Wyniki subanalizy przeprowadzonej w ww. grupie pacjentów i przedstawione w publikacji [3] wskazały na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej wśród pacjentów podanych terapii ryfaksyminą.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w subpopulacji pacjentów z marskością wątroby o etiologii HCV (ITT); dane z referencji [3].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=61	Grupa kontrolna placebo N=67	RR [95% CI]*	Wartość p**	NNT [95% CI]*
Wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej	16 (26,2%)	32 (47,8%)	0,55 [0,33; 0,88]	0,014	5 [3; 22]

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem** wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w subpopulacji chorych z marskością wynikającą z wirusowego zapalenia wątroby typu C, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podawanie ryfaksyminy zamiast placebo pięciu pacjentom z marskością wątroby o etiologii HCV wiąże się przeżyciem bez epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej

dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

W subpopulacjach pacjentów z marskością wątroby o etiologii innej niż HCV (m.in. marskość poalkoholowa, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby) również wykazano, że zastosowanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (19,0% vs 44,6%; RR=0,43; 95% CI: 0,25; 0,69; p=0,001; NNT=4; 95% CI: 3; 9) [3].

### 5.1.2. Hospitalizacje

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) ryfaksyminy względem placebo; czas od randomizacji do pierwszej hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową (ITT); dane z referencji [1].

Punkt końcowy [drugorzędowy punkt końcowy]	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas do pierwszej hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową	bd.	bd.	0,50 [0,29; 0,87]	0,01

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. bd. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie (p<0,05) wydłużeniem** czasu do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; hospitalizacja związana z encefalopatią wątrobową (ITT); dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Hospitalizacja związana z encefalopatią wątrobową	19 (13,6%)	36 (22,6%)	0,60 [0,36; 0,99]	<0,05	12 [6; 382]

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem** hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Parametr NNT wyniósł 12, co oznacza, że podawanie ryfaksyminy zamiast placebo dwunastu pacjentom wiąże się przeżyciem bez hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (należy zaznaczyć, że parametr NNT przedstawiony w publikacji referencyjnej [1] i obliczony dla punktu końcowego – czas do pierwszej [po rozpoczęciu terapii] hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową wyniósł 9).

łącznie 44 pacjentów (15 z grupy badanej oraz 29 z grupy kontrolnej) spośród 104 chorych z rozpoznaniem (zgodnie z protokołem) epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej zostało hospitalizowanych tylko z tego powodu. W porównaniu do placebo zastosowanie ryfaksyminy wiązało się z 51% redukcją ryzyka hospitalizacji bezpośrednio wynikającej z wystąpienia epizodu HE ( $p=0,0225$ ) [24].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; hospitalizacja z jakichkolwiek przyczyn (ITT); dane z referencji [24].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p**	NNT [95% CI]*
Hospitalizacja z jakichkolwiek przyczyn	46 (32,9%*)	60 (37,7%*)	0,87 [0,64; 1,18]	0,0793	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic** w zakresie ryzyka hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

### 5.1.3. Nasilenie objawów w skali Conna

Tabela 11. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) ryfaksyminy względem placebo; czas do wzrostu nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna (ITT); dane z referencji [24].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas do wzrostu nasilenia objawów w skali Conna	bd.	bd.	0,463 [0,312; 0,685]	<0,0001

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. bd. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ( $p<0,05$ ) wydłużeniem** czasu do wystąpienia nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej, m.in. pogorszenia funkcji umysłowych, w skali Conna w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

**Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wzrost nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna (ITT); dane z referencji [24].**

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Wzrost nasilenia objawów w skali Conna	37 (26,4%*)	77 (48,4%*)	0,55 [0,39; 0,75]	<0,05	5 [4; 10]

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) mniejszym** ryzykiem nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej, m.in. pogorszenia funkcji umysłowych, w skali Conna w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podawanie ryfaksyminy zamiast placebo pięciu pacjentom wiąże się przeżyciem bez wzrostu nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

#### 5.1.4. Nasilenie drżenia grubofalistego rąk

**Tabela 13. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu *time to event*) ryfaksyminy względem placebo; czas do wzrostu nasilenia drżenia grubofalistego rąk – ang. *asterixis* (ITT); dane z referencji [24].**

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas do wzrostu nasilenia drżenia grubofalistego rąk (ang. <i>asterixis</i> )	bd.	bd.	0,646 [0,414; 1,008]	0,0523

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. bd. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic** w zakresie czasu do wystąpienia nasilenia drżenia grubofalistego rąk (ang. *asterixis*) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Należy podkreślić, że obserwowana różnica znalazła się na granicy istotności statystycznej ( $p=0,0523$ ).

**Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wzrost nasilenia drżenia grubofalistego rąk – ang. *asterixis* (ITT); dane z referencji [24].**

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Wzrost nasilenia drżenia grubofalistego rąk (ang. <i>asterixis</i> )	32 (22,9%*)	50 (31,4%*)	0,73 [0,50; 1,06]	>0,05	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** w zakresie ryzyka nasilenia objawów drżenia grubofalistego rąk (ang. *asterixis*) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

### 5.1.5. Ocena jakości życia

W analizie wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów z marskością wątroby włączonych do badania RCT o akronimie RFHE3001 uwzględniono tylko subpopulację chorych z ośrodków klinicznych w USA oraz Kanadzie (N=101 pacjentów z grupie badanej oraz N=118 pacjentów w grupie kontrolnej) [2].

Oceny zmian jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*; HRQL) dokonano w oparciu o wyniki badania kwestionariuszowego *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ). Wyniki testu CLDQ zbierane były od pacjentów co 4 tygodnie przez cały okres leczenia do czasu zakończenia badania lub wycofania z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej lub z innych przyczyn (ze względu na upośledzenie funkcji umysłowych i neuromotorycznych kompletowanie kwestionariusza w trakcie epizodu HE jest niemożliwe). Średnie, wyjściowe wartości przedstawione w kwestionariuszu CLDQ wskazywały na upośledzoną jakość życia pacjentów z nawrotami jawnej encefalopatii wątrobowej w przebiegu marskości.

W wyniku 6-miesięcznej terapii ryfaksyminą obserwowano stałą poprawę jakości życia pacjentów w odniesieniu do łącznego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu CLDQ, jak i w zakresie każdej z sześciu ocenianych domen, a raportowane różnice pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną stosującą placebo były istotne zarówno klinicznie, jak i statystycznie [2].

Tabela 15. **Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia; kwestionariusz *Chronic Liver Disease Questionnaire* (ITT); dane z referencji [2].**

Oceniana domena	Wartość p dla różnicy <sup>^</sup> między grupami <sup>**</sup>
Poczucie zmęczenia	0,0087
Objawy brzuszne	0,0090
Objawy ogólnoustrojowe	0,0160
Aktywność życiowa	0,0022
Reakcje emocjonalne	0,0065
Nerwowość	0,0436
Łączny wynik CLDQ	0,0093

Okres obserwacji: 6 miesięcy. <sup>\*\*</sup>Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. <sup>^</sup>wartości średnie w obu grupach oszacowano metodą najmniejszych kwadratów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże**

**się z:**

- **istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą jakości życia** pacjentów, którą oceniano za pomocą kwestionariusza CLDQ (ang. *Chronic Liver Disease Questionnaire*) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Łącznie u 134 pacjentów (75 z grupy badanej oraz 59 z grupy kontrolnej) remisja HE utrzymywała się przez cały okres trwania badania wynoszący 6 miesięcy, a u 85 chorych wystąpił przełomowy epizod jawnej encefalopatii wątrobowej (26 w grupie badanej i 59 w grupie kontrolnej). Pacjenci, u których wystąpił epizod jawnej HE uzyskali istotnie statystycznie mniejszą ilość punktów w ocenie wszystkich domen jakości życia w teście CLDQ ( $p < 0,0001$ ) niż chorzy w stanie remisji, niezależnie od stosowania ryfaksyminy czy placebo. Współczynnik korelacji Spearmana dla łącznego wyniku testu CLDQ i wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej wyniósł  $-0,5830$  (95% CI:  $-0,67$ ;  $-0,49$ ) [2].

### 5.1.6. Ciągłe/dodatkowe punkty końcowe

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; zmiana stężenia amoniaku we krwi żyłnej (ITT); dane z referencji [24].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=125	Grupa kontrolna placebo N=133	MD [95% CI]	Wartość $p^{**}$
Zmiana stężenia amoniaku we krwi żyłnej względem wartości początkowej [średnia]	-5,7 $\mu\text{g/dl}$	-1,2 $\mu\text{g/dl}$	nd.	0,0391

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. nd – niemożliwe do oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą** redukcją stężenia amoniaku we krwi żyłnej na koniec badania względem wartości początkowej (okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy).

Tabela 17. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; test krytycznej częstości migotania służący do oceny funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (ITT); dane z referencji [24].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=139	Grupa kontrolna placebo N=155	MD [95% CI]	Wartość $p^{**}$
Krytyczna częstość migotania [średnia]	0,945 Hz	0,355 Hz	nd.	0,0320

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej. nd – niemożliwe do oszacowania.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) lepszym wynikiem** neurofizjologicznego testu krytycznej częstości migotania (ang. *critical flicker frequency test*) polegającego na ocenie reakcji ośrodkowego układu nerwowego na światło, na koniec badania względem wartości początkowej (okres obserwacji wynosił 6 miesięcy).

#### **Randomizowane badanie kliniczne Ali i wsp., 2014 [8]**

Piewszorzędownym punktem końcowym analizowanym w badaniu RCT [8] było wystąpienie przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT); dane z referencji [8].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=63	Grupa kontrolna placebo N=63	RR [95% CI]*	Wartość p**	NNT [95% CI]
Wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej	16 (25,4%*)	14 (22,2%*)	1,14 [0,62; 2,13]	0,203	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. \*\*Dane przedstawione w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Najczęstszą przyczyną encefalopatii wątrobowej w obu grupach była progresja schorzenia wątroby. W przypadku 6 pacjentów z każdej z grup analizowano potencjalne czynniki, które mogły wywołać wystąpienie epizodu jawnej HE, niemniej żaden nie został zidentyfikowany. Większość chorych, u których wystąpił przełomowy epizod jawnej encefalopatii wątrobowej charakteryzowała się znacznym stopniem zaawansowania marskości wątroby (21-25 punktów w skali MELD).

#### **Otwarte badanie kliniczne o akronimie RFHE3002; Mullen i wsp., 2014 [4], [24]**

W otwartym badaniu o akronimie RFHE3002 [4] będącym przedłużeniem (ang. *open-label maintenance study*; OLM) badania RCT o akronimie RFHE3001 [1]-[3] mediana czasu ekspozycji na ryfaksyminę w całkowitej populacji chorych poddanych terapii analizowanym preparatem wynosiła



427,0 dni (zakres: 2-1 427 dni), a wskaźnik PYE<sup>1</sup> - 510,5 osobo-lat.

W okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące wskaźnik hospitalizacji związanych z encefalopatią wątrobową wyniósł 0,21 zdarzenia na osobo-rok<sup>2</sup> [109 hospitalizacji związanych z HE/ 510,5 osobo-lat] w ogólnej populacji pacjentów otrzymujących ryfaksyminę oraz 0,23 zdarzenia na osobo-rok [79 hospitalizacji związanych z HE/ 342,3 osobo-lat] w subpopulacji chorych, którzy rozpoczęli terapię ryfaksyminą dopiero w ramach otwartej fazy badania o akronimie RFHE3002. Częstość hospitalizacji związanych z encefalopatią wątrobową była zbliżona do tej raportowanej w historycznej grupie badanej otrzymującej ryfaksyminę w ramach badania RCT (wskaźnik = 0,30 zdarzenia na osobo-rok [15 hospitalizacji związanych z HE/ 50,0 osobo-lat]) i niższa niż w historycznej grupie kontrolnej otrzymującej placebo (wskaźnik = 0,72 zdarzenia na osobo-rok [33 hospitalizacje związane z HE/ 46,0 osobo-lat]) [4].

Dodatkowo, wskaźnik hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn w trakcie długotrwałej terapii ryfaksyminą w ramach otwartej fazy badania o akronimie RFHE3002 [4] był niższy niż w historycznej grupie otrzymującej placebo w fazie randomizowanej badania o akronimie RFHE3001 [1]-[3].

Czas do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej pozostawał zbliżony w grupie chorych stosujących ryfaksyminę w ramach badania RCT o akronimie RFHE3001 oraz w nowej grupie pacjentów rozpoczynających stosowanie ryfaksyminy w badaniu *open-label maintenance* o akronimie RFHE3002 ( $p=0,3487$ ). Analogicznie, wystąpienie przełomowego epizodu jawnej HE raportowano u zbliżonego odsetka pacjentów z grupy poddanej leczeniu ryfaksyminą w badaniu RFHE3001 (22%), jak i w nowej grupie otrzymującej ryfaksyminę w badaniu RFHE3002 (20,5%), a skorygowane wskaźniki wyniosły odpowiednio: 0,62 zdarzenia/osobo-rok oraz 0,5 zdarzenia/osobo-rok [24].

W subpopulacji pacjentów z grupy badanej, którzy po zakończeniu randomizowanego badania RFHE3001 kontynuowali stosowanie ryfaksyminy w ramach badania *open-label maintenance* obserwowano, że ryzyko wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej było niższe niż w historycznej grupie kontrolnej (placebo), mimo ponad dwukrotnie dłuższego czasu ekspozycji ( $HR=0,1110$ ; 95%CI: 0,0655; 0,1882;  $p<0,0001$ ). W przypadku pacjentów, którzy w ramach badania RCT stosowali placebo, a następnie w badaniu RFHE3002 rozpoczęli stosowanie ryfaksyminy, w wyniku zastosowanego leczenia ryzyko wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej uległo redukcji o 79% względem poprzednio stosowanego placebo ( $HR=0,2112$ ; 95%CI: 0,1006; 0,4432;  $p<0,0001$ ) [24].

<sup>1</sup> PYE (ang. *person-years of exposure*); osobo-lata: całkowity czas ekspozycji na leczenie/365,25.

<sup>2</sup> Wskaźnik hospitalizacji zdefiniowano jako: liczba zdarzeń [hospitalizacji]/osobo-lata tj. PYE, przy czym PYE oznaczał czas ekspozycji na leczenie do momentu wystąpienia danego zdarzenia.

**Analizy *post-hoc* oparte na wynikach badań o akronimach RFHE3001 i RFHE3002; Bajaj i wsp., 2014 [5], Neff i wsp., 2013 [6], Bannister i wsp., 2014 [7]**

W analizie *post-hoc* opisanej w publikacji [5] uwzględniono pacjentów, którzy w ramach badania RCT o akronimie RFHE3001 [1]-[3] przydzieleni zostali do grupy przyjmującej placebo przez okres 6 miesięcy, a następnie zostali włączeni do otwartego badania *open-label maintenance*; OLM [4] i poddani terapii ryfaksyminą przez okres 24 miesięcy (N=82).

Wskaźnik częstości występowania przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii ryfaksyminą w badaniu OLM (0,42 zdarzenia/osobo-rok) względem stosowania placebo w badaniu RCT (1,50) wyniósł 0,21 (95%CI: 0,10; 0,44;  $p < 0,0001$ ). Oznacza to, że w porównaniu do wcześniejszego stosowania placebo, zastosowanie ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę wiąże się z 79% redukcją ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, a liczba chorych jaka musi zostać poddana leczeniu ryfaksyminą (zamiast placebo) w celu uniknięcia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy wyniosła 3 (parametr NNT).

Spośród 82 analizowanych pacjentów, 39 chorych (47,6%) doświadczyło epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie 6 miesięcy przyjmowania placebo w ramach badania RCT, podczas gdy tylko 14 pacjentów (17,1%) doświadczyło epizodu HE w czasie pierwszych 6 miesięcy stosowania ryfaksyminy w badaniu OLM. Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w przypadku zmiany interwencji z placebo na ryfaksyminę ( $p < 0,0001$ ). Z grupy 39 pacjentów, u których wystąpił epizod jawnej encefalopatii wątrobowej w trakcie wcześniejszego stosowania placebo, jedynie 13 chorych (33,3%) doświadczyło epizodu HE w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii ryfaksyminą w ramach badania OLM.

Profil występowania epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w analizowanej grupie 82 pacjentów opisano w 4 kategoriach: przełomowy epizod jawnej HE tylko w badaniu RCT (n=26); epizod jawnej HE zarówno w badaniu RCT jak i OLM (n=13); epizod jawnej HE tylko w otwartym badaniu OLM (n=1); brak epizodu encefalopatii wątrobowej zarówno w randomizowanej, jak i otwartej fazie leczenia (n=42). Pacjenci, u których nie wystąpił epizod jawnej encefalopatii wątrobowej zarówno w badaniu RCT, jak i OLM wykazywali wyjściowo nieco niższy stopień zaawansowania podstawowej choroby wątroby w skali MELD ( $11,1 \pm 3,7$ ) w porównaniu z pacjentami, którzy doświadczyli epizodu HE w trakcie badania RCT ( $13,1 \pm 4,0$ ) lub w czasie badania RCT i OLM ( $13,2 \pm 3,5$ ).

W odniesieniu do ryzyka hospitalizacji obserwowano trend w kierunku redukcji częstości hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową w czasie stosowania ryfaksyminy przez pierwsze 6 miesięcy trwania badania OLM (12 zdarzeń, wskaźnik = 0,36 zdarzeń/osobo-rok) względem stosowania placebo w ramach badania RCT (15 zdarzeń, wskaźnik = 0,57 zdarzeń/osobo-rok). Raportowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $p=0,365$ ). Ponadto, w czasie pierwszych 6 miesięcy podawania ryfaksyminy w otwartym badaniu OLM nie obserwowano zmniejszenia częstości hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn [5].

W publikacji [6] (dostępnej w tylko postaci abstraktu) przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* opartej na zagregowanych danych z badania RCT [1] oraz badania *open-label maintenance* [4] i porównującej efekty kliniczne ryfaksyminy stosowanej w skojarzeniu z laktulozą względem samej ryfaksyminy. Łącznie 352 pacjentów (89,8%) stosowało ryfaksyminę i jednocześnie laktulozę, a 40 chorych (10,2%) otrzymywało tylko ryfaksyminę. Stopień zaawansowania marskości wątroby w skali MELD był nieco niższy w grupie pacjentów otrzymujących ryfaksyminę w monoterapii (średnia=10,2) niż u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfaksyminę i laktulozę (średnia=13,1). Przełomowy epizod jawnej encefalopatii wątrobowej wystąpił u 4 pacjentów (10%) leczonych samą ryfaksyminą oraz u 157 chorych (44,6%) stosujących ryfaksyminę w skojarzeniu z laktulożą. Raportowany wynik ( $HR=0,178$ ; 95% CI: 0,066; 0,48;  $p=0,0001$ ) wskazuje na 82,2% redukcję ryzyka wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w przypadku zastosowania monoterapii ryfaksyminą w porównaniu do leczenia skojarzonego w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [6].

W analizie *post-hoc* opisanej w publikacji [7] (dostępnej w tylko postaci abstraktu) uwzględniono dane pochodzące od 322 pacjentów biorących udział w badaniu OLM. Analizowano prawdopodobieństwo braku wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie roku i dwóch lat z uwzględnieniem liczby wcześniejszych epizodów HE. Mediana czasu obserwacji wynosiła 17 miesięcy. Przeprowadzona analiza wykazała, że prawdopodobieństwo braku epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie jednego roku wyniosło 0,644 (95%CI: 0,543; 0,763), 0,615 (95%CI: 0,541; 0,700), 0,396 (95%CI: 0,303; 0,518) oraz 0,302 (95% CI: 0,246; 0,371), a w czasie 2 lat wyniosło: 0,579 (95%CI: 0,469; 0,713), 0,539 (95%CI: 0,455; 0,638), 0,292 (95%CI: 0,1999; 0,428) oraz 0,218 (95%CI: 0,163; 0,290) odpowiednio w przypadku wcześniejszego wystąpienia: jednego, dwóch, trzech lub czterech i więcej epizodów HE. Raportowane wyniki wskazują na ścisły związek pomiędzy skróceniem czasu do wystąpienia następnego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, a dużą liczbą wcześniejszych epizodów w historii choroby. Dodatkowo, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy przeżyciem pacjentów z jednym lub dwoma wcześniejszymi epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej ( $p=0,899$ ), obserwowano natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy przeżyciem chorych z jednym lub dwoma epizodami HE, a większą liczbą epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w historii choroby ( $p<0,001$ ) [7].

## 5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RYFAKSYMINY (PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER®) STOSOWANEJ W CELU ZMNIEJSZENIA CZĘSTOŚCI NAWROTÓW EPIZODÓW JAWNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ

Randomizowane badanie kliniczne o akronimie RFHE3001; Bass i wsp., 2010 [1], Neff i wsp., 2013 [3], raport NDA [24]

W analizie bezpieczeństwa zastosowanej terapii brano pod uwagę częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych oraz specyficznych działań niepożądanych obejmujących infekcje, w tym infekcje układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego (analizowane ze względu na właściwości farmakologiczne ryfaksyminy będącej substancją przeciwdrobnoustrojową).

### 5.2.1. Jakiegokolwiek działania niepożądane

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane [raportowane u  $\geq 5\%$  chorych w jednej z grup] (ITT); dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	112 (80,0%)	127 (79,9%)	1,00 [0,89; 1,12]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Nudności	20 (14,3%)	21 (13,2%)	1,08 [0,62; 1,90]	>0,05	-
Biegunka	15 (10,7%)	21 (13,2%)	0,81 [0,44; 1,49]	>0,05	-
Zmęczenie	17 (12,1%)	18 (11,3%)	1,07 [0,58; 1,98]	>0,05	-
Obrzęki obwodowe	21 (15,0%)	13 (8,2%)	1,83 [0,97; 3,50]	>0,05	-
Wodobrzusze	16 (11,4%)	15 (9,4%)	1,21 [0,63; 2,33]	>0,05	-
Zawroty głowy	18 (12,9%)	13 (8,2%)	1,57 [0,81; 3,06]	>0,05	-
Ból głowy	14 (10,0%)	17 (10,7%)	0,94 [0,48; 1,80]	>0,05	-
Skurcze mięśni	13 (9,3%)	11 (6,9%)	1,34 [0,63; 2,85]	>0,05	-
Świąd skóry	13 (9,3%)	10 (6,3%)	1,48 [0,68; 3,20]	>0,05	-
Ból brzucha	12 (8,6%)	13 (8,2%)	1,05 [0,50; 2,18]	>0,05	-
Wzdęcia brzucha	11 (7,9%)	12 (7,5%)	1,04 [0,48; 2,24]	>0,05	-
Anemia	11 (7,9%)	6 (3,8%)	2,08 [0,82; 5,31]	>0,05	-
Wymioty	10 (7,1%)	14 (8,8%)	0,81 [0,38; 1,73]	>0,05	-
Bezsennaść	10 (7,1%)	11 (6,9%)	1,03 [0,46; 2,30]	>0,05	-
Depresja	10 (7,1%)	8 (5,0%)	1,42 [0,59; 3,40]	>0,05	-
Kaszel	10 (7,1%)	11 (6,9%)	1,03 [0,46; 2,30]	>0,05	-
Zaparcia	9 (6,4%)	10 (6,3%)	1,02 [0,44; 2,38]	>0,05	-
Ból w nadbrzuszu	9 (6,4%)	8 (5,0%)	1,28 [0,52; 3,13]	>0,05	-
Gorączka	9 (6,4%)	5 (3,1%)	2,04 [0,74; 5,70]	>0,05	-
Ból pleców	9 (6,4%)	10 (6,3%)	1,02 [0,44; 2,38]	>0,05	-
Ból stawów (artralgia)	9 (6,4%)	4 (2,5%)	2,56 [0,85; 7,69]	>0,05	-
Duszność	9 (6,4%)	7 (4,4%)	1,46 [0,58; 3,70]	>0,05	-
Infekcje dróg moczowych	8 (5,7%)	14 (8,8%)	0,65 [0,29; 1,46]	>0,05	-
Wysypka	7 (5,0%)	6 (3,8%)	1,33 [0,48; 3,68]	>0,05	-
Astenia	4 (2,9%)	12 (7,5%)	0,38 [0,13; 1,08]	>0,05	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym: nudności, biegunki, zmęczenia, obrzęków obwodowych, wodobrzusza, zawrotów głowy, bólu głowy, skurczów mięśni, świądu skóry, bólu brzucha, wzdęcia brzucha, anemii, wymiotów, bezsenności, depresji, kaszlu, zaparcia, bólu w nadbrzuszu, gorączki, bólu pleców, bólu stawów, duszności, infekcji dróg moczowych, wysypki lub astenii w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Wyniki subanalizy przedstawionej w publikacji [3] wskazały, że w populacji pacjentów z marskością wątroby związaną z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV), w okresie leczenia wynoszącym 6 miesięcy do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: nudności, zmęczenie oraz obrzęki obwodowe.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; najczęściej raportowane działania niepożądane w subpopulacji pacjentów z marskością wątroby o etiologii HCV (ITT); dane z referencji [3].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=61	Grupa kontrolna placebo N=67	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Nudności	11* (18,0%)	13* (19,4%)	0,93 [0,45; 1,89]	>0,05	-
Zmęczenie	9* (14,8%)	9* (13,4%)	1,10 [0,48; 2,53]	>0,05	-
Obrzęki obwodowe	9* (14,8%)	5* (7,5%)	1,98 [0,74; 5,38]	>0,05	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy w zakresie ryzyka** wystąpienia nudności, zmęczenia lub obrzęków obwodowych w subpopulacji chorych z marskością wynikającą z wirusowego zapalenia wątroby typu C, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; działania niepożądane o łagodnym, umiarkowanym i dużym nasileniu (ITT); dane z referencji [24].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Działania niepożądane o łagodnym nasileniu	23 (16,4%)	24 (15,1%)	1,09 [0,65; 1,83]	>0,05	-
Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu	52 (37,1%)	54 (34,0%)	1,09 [0,81; 1,48]	>0,05	-
Działania niepożądane o dużym nasileniu	37 (26,4%)	49 (30,8%)	0,86 [0,60; 1,23]	>0,05	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych o łagodnym, umiarkowanym lub dużym nasileniu w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [24].

### 5.2.2. Wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wycofanie z dalszego udziału w badaniu ze względu na działania niepożądane (ITT); dane z referencji [4], [24].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	30 (21,4%)	45 (28,3%)	0,76 [0,51; 1,13]	>0,05	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

### 5.2.3. Ciężkie działania niepożądane

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; jakiegokolwiek ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane (ITT); dane z referencji [4], [24].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane	51 (36,4%)	63 (39,6%)	0,92 [0,69; 1,23]	>0,05	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.



Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane [raportowane u  $\geq 2\%$  chorych w jednej z grup (nie uwzględniono encefalopatii wątrobowej)] (ITT); dane z referencji [1], [24].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95%CI]*
Anemia	4 (2,9%)	0 (0,0%)	8,65 [1,20; 62,26]	<0,05	35 [14; 220]
Wodobrzusze	4 (2,9%)	4 (2,5%)	1,14 [0,32; 4,08]	>0,05	-
Żylaki przełyku	4 (2,9%)	2 (1,3%)	2,27 [0,49; 10,50]	>0,05	-
Zapalenie płuc	4 (2,9%)	1 (0,6%)	4,54 [0,69; 30,04]	>0,05	-
Wymioty	3 (2,1%)	0 (0,0%)	8,59 [0,88; 83,56]	>0,05	-
Uogólnione obrzęki	3 (2,1%)	2 (1,3%)	1,70 [0,34; 8,44]	>0,05	-
Marskość wątroby	3 (2,1%)	6 (3,8%)	0,57 [0,16; 2,03]	>0,05	-
Zapalenie tkanki łącznej	3 (2,1%)	2 (1,3%)	1,70 [0,34; 8,44]	>0,05	-
Ostra niewydolność nerek	2 (1,4%)	4 (2,5%)	0,57 [0,12; 2,61]	>0,05	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, takich jak: wodobrzusze, żylaki przełyku, zapalenie płuc, wymioty, uogólnione obrzęki, marskość wątroby, zapalenie tkanki łącznej lub ostra niewydolność nerek w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy,
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem** wystąpienia anemii. Parametr NNH wyniósł 35, co oznacza, że podawanie ryfaksyminy zamiast placebo trzydziestu pięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii dodatkowo u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

#### 5.2.4. Działania niepożądane związane z infekcjami

Tabela 25. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; działania niepożądane prawdopodobnie związane z infekcjami [raportowane u  $\geq 2$  chorych w jednej z grup] (ITT); dane z referencji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Bakteryjne zapalenie otrzewnej	2 (1,4%)	4 (2,5%)	0,57 [0,12; 2,61]	>0,05	-



Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Zapalenie płuc	4 (2,9%)	1 (0,6%)	4,54 [0,69; 30,04]	>0,05	-
Krwawienia z przewodu pokarmowego	1 (0,7%)	3 (1,9%)	0,38 [0,05; 2,61]	>0,05	-
Hematochezja (krew w stolcu)	2 (1,4%)	1 (0,6%)	2,27 [0,30; 17,23]	>0,05	-
Bakteriemia	1 (0,7%)	2 (1,3%)	0,57 [0,07; 4,29]	>0,05	-
Zapalenie błony śluzowej żołądka	2 (1,4%)	0 (0,0%)	8,52 [0,53; 137,69]	>0,05	-
Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	2 (1,4%)	0 (0,0%)	8,52 [0,53; 137,69]	>0,05	-
Sepsa	0 (0,0%)	2 (1,3%)	0,15 [0,009; 2,45]	>0,05	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z infekcjami, takich jak: bakteryjne zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, krwawienie z przewodu pokarmowego, hematochezja, bakteriemia, zapalenie błony śluzowej żołądka, zakażenie bakterią beztlenową *Clostridium difficile* lub sepsa w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

### 5.2.5. Zgon

Tabela 26. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; zgon z jakichkolwiek przyczyn (ITT); dane z referencji [1], [24].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Zgon z jakichkolwiek przyczyn	9 (6,4%)	11 (6,9%)	0,93 [0,41; 2,12]	>0,05	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka** zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Większość przypadków zgonu związana była z progresją choroby wątroby; u 5 pacjentów z każdej grupy stwierdzono marskość wątroby, niewyrównaną marskość, niewydolność wątroby, marskość alkoholową lub schyłkową niewydolność wątroby, natomiast u 2 pacjentów z każdej grupy stwierdzono żylaki przełyku lub krwawienia z żyłaków przełyku. Prawie wszyscy chorzy, którzy zmarli w trakcie trwania badania wykazywali w momencie rozpoczęcia leczenia objawy wskazujące na zmniejszoną szansę przeżycia (nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, obrzęki, żółtaczką) [1].

### **Randomizowane badanie kliniczne Ali i wsp., 2014 [8]**

Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy była zbliżona w obu porównywanych grupach. Przerwanie zastosowanego leczenia następowało w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego. Większość raportowanych działań niepożądanych wynikała z progresji choroby wątroby lub powikłań w przebiegu marskości wątroby. Objawy takie jak: nudności/ wymioty, ogólne osłabienie, ból gardła, zmęczenie lub ból brzucha zgłaszane przez chorych ustąpiły natychmiast po przerwaniu terapii.

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; zgon z jakichkolwiek przyczyn (ITT); dane z referencji [8].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=63	Grupa kontrolna placebo N=63	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Zgon z jakichkolwiek przyczyn	7 (11,1%*)	7 (11,1%*)	1,00 [0,39; 2,59]	>0,05	-

Okres obserwacji: 6 miesięcy. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka** zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Większość przypadków zgonu związana była z progresją zasadniczej choroby wątroby lub wynikała z wtórnych infekcji. Wszyscy chorzy, którzy zmarli w trakcie trwania badania wykazywali w momencie rozpoczęcia leczenia objawy niewyrównanej marskości wątroby, wiążące się ze zmniejszoną szansą przeżycia (obrzęki, wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku).

### **Otwarte badanie kliniczne o akronimie RFHE3002; Mullen i wsp., 2014 [4], [24]**

Wyniki otwartego badania typu *open-label maintenance* (OLM) o akronimie RFHE3002 przedstawione w publikacji [4] wskazały, że częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie długotrwałego stosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę nie wzrosła w porównaniu do wskaźnika obserwowanego w historycznej grupie badanej stosującej ryfaksyminę przez okres 6 miesięcy w ramach badania RCT. Wskaźnik częstości występowania ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych wyniósł 0,48/osobo-rok w ogólnej populacji pacjentów stosujących ryfaksyminę i był niższy niż analogiczny wskaźnik w historycznej grupie stosującej placebo (1,37). Ponadto, wyniki obserwowane w grupie pacjentów stosujących ryfaksyminę po raz pierwszy w badaniu OLM były zbliżone do tych raportowanych dla ogólnej populacji chorych poddanych terapii ryfaksyminą, zarówno

w badaniu RCT, jak i w ramach fazy OLM [4]. W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy profilu bezpieczeństwa dla pacjentów z historycznej grupy badanej i kontrolnej uczestniczących w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1], chorych otrzymujących ryfaksyminę po raz pierwszy w badaniu OLM (nowa grupa badana) oraz łącznej grupy pacjentów leczonych ryfaksyminą zarówno w badaniu OLM jak również przyjmujących ryfaksyminę w badaniu RCT, ale nie włączonych do fazy otwartej badania o akronimie RFHE3002 [4].

**Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy; częstość występowania działań niepożądanych w badaniu RCT oraz OLM; dane z referencji [4].**

Punkt końcowy [n (wskaźnik)]	Badanie RCT		Badanie RCT + badanie OLM	
	Historyczna grupa badana ryfaksymina N=140	Historyczna grupa kontrolna placebo N=159	Nowa grupa badana ryfaksymina N=252	Łączna grupa stosująca ryfaksyminę N=392
Jakiegokolwiek działania niepożądane	112 (2,24)	127 (2,76)	236 (0,69)	362 (0,71)
Ciężkie działania niepożądane	51 (1,02)	63 (1,37)	158 (0,46)	244 (0,48)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	30 (0,60)	45 (0,98)	77 (0,22)	130 (0,25)
parametr PYE	50,0	46,0	342,3	510,5

Okres obserwacji: 6 (badanie RCT) lub 24 (badanie OLM) miesiące. n – liczba pacjentów. Wskaźnik = liczba pacjentów/osobo-lata (ang. *person-years of exposure*; PYE: całkowity czas ekspozycji na leczenie/365,25), przy czym PYE definiowano jako czas ekspozycji na leczenie do czasu wystąpienia działania niepożądanego.

W publikacji [24] zestawiono dane z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy w analizowanej populacji pacjentów, zarówno w badaniu RCT, jak i badaniu OLM.

**Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy; częstość występowania działań niepożądanych w badaniu RCT oraz OLM; dane z referencji [24].**

Punkt końcowy	Badanie RCT		Badanie RCT + badanie OLM
	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	Grupa stosująca ryfaksyminę N=348
Jakiegokolwiek działania niepożądane	112 (80,0%)	127 (79,9%)	307 (88,2%)
Ciężkie działania niepożądane	51 (36,4%)	63 (39,6%)	190 (54,6%)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	30 (21,4%)	45 (28,3%)	88 (25,3%)

Okres obserwacji: 6 miesięcy (badanie RCT) lub 24 miesiące (badanie OLM).

Odsetek pacjentów raportujących jakiegokolwiek, ciężkie i prowadzące do zaprzestania dalszego leczenia działania niepożądane był porównywalny w obu grupach badania RCT, jak i w długoterminowym badaniu *open-label maintenance*. Większość działań niepożądanych obserwowanych we wszystkich grupach pacjentów wynikała z progresji choroby podstawowej czyli marskości wątroby.

Wskaźnik częstości występowania infekcji w łącznej grupie chorych stosujących ryfaksyminę (0,73) był niższy niż analogiczne wskaźniki raportowane w historycznej grupie badanej (1,12) oraz historycznej

grupie kontrolnej stosującej placebo (1,33), a konieczność zastosowania antybiotyków nie wzrosła w czasie 24 miesięcy trwania badania. Łącznie u 6 chorych stosujących ryfaksyminę (2 z badania RCT oraz 4 z badania OLM) rozpoznano zakażenie *Clostridium difficile* (wskaźnik - 0,012), a częstość występowania infekcji *C.difficile* pozostawała na stałym poziomie w czasie całego okresu leczenia ryfaksyminą. Częstość występowania innych powikłań w przebiegu marskości wątroby, w tym wodobrzusza i obrzęków, krwawienia z żyłaków przełyku, anemii lub wydłużonego czasu krzepnięcia nie uległa zmianie w trakcie długotrwałego stosowania ryfaksyminy i pozostawała na poziomie zbliżonym do obserwowanego w historycznej grupie placebo (por. poniższa tabela) [4].

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy; częstość występowania powikłań w przebiegu marskości wątroby w badaniu RCT oraz OLM; dane z referencji [4].

Punkt końcowy [n (wskaźnik)]	Badanie RCT		Badanie RCT + badanie OLM
	Historyczna grupa badana ryfaksymina N=140	Historyczna grupa kontrolna placebo N=159	Łączna grupa stosująca ryfaksyminę N=392
Infekcje			
ogólnie	46 (1,12)	49 (1,33)	214 (0,73)
zapalenie tkanki łącznej	3 (0,06)	3 (0,07)	34 (0,07)
zakażenie <i>C. difficile</i>	2 (0,04)	0	6 (0,01)
zapalenie otrzewnej	3 (0,06)	6 (0,13)	22 (0,04)
zapalenie płuc	4 (0,08)	1 (0,02)	42 (0,08)
sepsa/ wstrząs septyczny	2 (0,04)	5 (0,11)	31 (0,06)
zapalenie dróg moczowych/ nerek	9 (0,19)	14 (0,32)	83 (0,19)
Powikłania nadciśnienia wrotnego			
ogólnie	40 (0,96)	37 (0,89)	195 (0,57)
ostra niewydolność nerek/ zespół wątrobowo-nerkowy	2 (0,04)	9 (0,20)	74 (0,15)
wodobrzusze/ obrzęki	34 (0,81)	29 (0,69)	147 (0,39)
żyłaki przełyku/ krwawienie z żyłaków przełyku lub przewodu pokarmowego	6 (0,12)	7 (0,15)	58 (0,12)
Powikłania hematologiczne			
ogólnie	13 (0,27)	7 (0,16)	80 (0,18)
anemia	11 (0,23)	6 (0,13)	65 (0,14)
trombocytopenia/ krzepnięcie	3 (0,06)	1 (0,02)	33 (0,07)
Inne			
zaburzenia elektrolitowe	6 (0,12)	3 (0,07)	52 (0,11)
zmęczenie/ zaburzenia snu	26 (0,58)	29 (0,70)	93 (0,2)
atrofia mięśni	0	2 (0,04)	8 (0,02)
parametr PYE	50,0	46,0	510,5

Okres obserwacji: 6 (badanie RCT) lub 24 miesiące (badanie OLM). n – liczba pacjentów. Wskaźnik = liczba pacjentów/osobo-lata (ang. *person-years of exposure*; PYE: całkowity czas ekspozycji na leczenie/365,25), przy czym PYE definiowano jako czas ekspozycji na leczenie do czasu wystąpienia działania niepożądanego.

W łącznej populacji pacjentów stosujących ryfaksyminę, 76 chorych zmarło w trakcie 24 miesięcy trwania terapii (8 zgonów raportowano  $\geq 30$  dni po podaniu ostatniej dawki leku). Większość przypadków zgonów związana była z powikłaniami choroby wątroby (w większości w wyniku

niewydolności wątroby - 56,6%), a także w wyniku incydentów sercowych (19,7%) oraz infekcji, w tym zapalenia płuc lub sepsy (10,5%). Żaden przypadek zgonu nie został określony jako potencjalnie związany z podawaniem ryfaksyminy. Wskaźnik zgonów (liczba zgonów/PYE) w łącznej populacji chorych poddanych terapii ryfaksyminą wyniósł 0,15 i był zbliżony do wskaźnika raportowanego w historycznej grupie kontrolnej stosującej placebo (0,24). Przyczyny zgonów pacjentów w trakcie otwartej fazy badania o akronimie RFHE3002 [4] były podobne do tych raportowanych w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1].

**Analizy *post-hoc* oparte na wynikach badań o akronimach RFHE3001 i RFHE3002; Bajaj i wsp., 2014 [5], Neff i wsp., 2013 [6]**

W publikacji [5] opisano wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania ryfaksyminy w ramach otwartego badania OLM [4], w grupie pacjentów, którzy uprzednio przyjmowali placebo w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1]-[3] (N=82).

Częstość występowania takich działań niepożądanych jak: ból głowy, nudności, obrzęki obwodowe lub wodobrzusze u 82 pacjentów poddanych leczeniu ryfaksyminą przez pierwszych 6 miesięcy trwania badania OLM była zbliżona do tej raportowanej przez tych samych pacjentów w trakcie stosowania placebo w ramach badania RCT. Do ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych najczęściej raportowanych (u  $\geq 2$  chorych) w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii ryfaksyminą należały: anemia, wodobrzusze, zapalenie tkanki łącznej i hiponatremia, a także ostra niewydolność nerek, ból w klatce piersiowej, marskość wątroby, hipoglikemia, hiperkaliemia, zapalenie płuc oraz infekcja dróg moczowych (każde u dwóch chorych). W tej samej grupie pacjentów do najczęściej raportowanych ciężkich działań niepożądanych w trakcie stosowania placebo w fazie randomizowanej badania należały: migotanie przedsionków, bakteryjne zapalenie otrzewnej oraz zapalenie tkanki łącznej (każde u dwóch pacjentów). Ryzyko występowania najczęstszych infekcji w analizowanej grupie pacjentów w czasie pierwszych 6 miesięcy trwania badania OLM było porównywalne do ryzyka raportowanego w trakcie przyjmowania przez nich placebo w badaniu RCT (por. poniższa tabela).

**Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy; częstość występowania działań niepożądanych w badaniu RCT oraz OLM; dane z referencji [5].**

Punkt końcowy [n (wskaźnik)]	Grupa badana ryfaksymina^ (OLM) N=82	Historyczna grupa kontrolna placebo (RCT) N=82
Jakiegokolwiek działania niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup		
wodobrzusze	9 (0,27)	5 (0,19)
ból głowy	0 (0,0)	9 (0,38)
nudności	9 (0,26)	11 (0,47)
obrzęki obwodowe	10 (0,29)	9 (0,36)

Punkt końcowy [n (wskaźnik)]	Grupa badana ryfaksymina^ (OLM) N=82	Historyczna grupa kontrolna placebo (RCT) N=82
Działania niepożądane związane z infekcjami raportowane u ≥2 pacjentów w jednej z grup		
zapalenie tkanki łącznej	6 (0,17)	2 (0,08)
zapalenie otrzewnej	2 (0,06)	3 (0,11)
zapalenie płuc	3 (0,08)	0 (0,0)
sepsa/ wstrząs septyczny	3 (0,08)	2 (0,08)
zapalenie dróg moczowych/ nerek	5 (0,14)	7 (0,29)
parametr PYE	36,4	26,6

Okres obserwacji: 6 miesięcy. n – liczba pacjentów. Wskaźnik = liczba pacjentów/osobo-lata (ang. *person-years of exposure*; PYE: całkowity czas ekspozycji na leczenie/365,25), przy czym PYE definiowano jako czas ekspozycji na leczenie do czasu wystąpienia działania niepożądanego. ^okres leczenia ryfaksymina – pierwsze 6 miesięcy w ramach badania OLM (ang. *open-label maintenance*).

W czasie 6-miesięcznej terapii ryfaksymina w badaniu OLM nie wykazano żadnych istotnych klinicznie zmian w wynikach badań laboratoryjnych pacjentów. Dodatkowo, w wyniku stosowania ryfaksyminy nie stwierdzono istotnych zmian w odniesieniu do wyników testu koagulacyjnego względem wyników uzyskanych u tych samych pacjentów w czasie wcześniejszego stosowania placebo [5].

W abstrakcie [6], jak i pełnotekstowej publikacji [4], przedstawiono wyniki dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w skojarzeniu z laktulozą w porównaniu do samej ryfaksyminy.

Spośród 392 chorych uwzględnionych w łącznej populacji pacjentów leczonych ryfaksymina, 352 chorych (89,8%) otrzymywało jednocześnie laktulozę w zakresie dawek 15-300 ml/dobę, a jedynie 40 pacjentów (10,2%) poddanych było monoterapii ryfaksymina. Wskaźnik PYE dla terapii ryfaksymina w skojarzeniu z laktulozą wynosił 452,9 osobo-lat, a w grupie chorych stosujących tylko ryfaksymina – 57,6. W badaniu analizowano częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym [4], [6].

**Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy podawanej w skojarzeniu z laktulozą względem ryfaksyminy w monoterapii; częstość występowania działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym; dane z referencji [4].**

Punkt końcowy [% (wskaźnik)]	Ryfaksymina + laktuloza N=352	Ryfaksymina N=40
Działania niepożądane związane z układem pokarmowym		
ogólnie	69,6% (1,19)	47,5% (0,51)
ból brzucha	21,3% (0,20)	12,5% (0,09)
wodobrzusze	17,6% (0,15)	12,5% (0,09)
krwawienie z przewodu pokarmowego	15,9% (0,14)	10,0% (0,08)
nudności	24,1% (0,23)	7,5% (0,05)
zaparcia	12,2% (0,11)	7,5% (0,06)
wymioty	15,1% (0,13)	5,0% (0,04)
biegunka	13,6% (0,12)	5,0% (0,04)



Punkt końcowy [% (wskaźnik)]	Ryfaksymina + laktuloza N=352	Ryfaksymina N=40
żylaki przełyku	5,7% (0,05)	5,0% (0,04)
uchyłki jelit	1,1% (0,01)	5,0% (0,04)
rozdęcie brzucha	6,3% (0,05)	2,5% (0,02)
parametr PYE	452,9	57,6

Okres obserwacji: 24 miesiące. % – odsetek pacjentów. Wskaźnik = liczba pacjentów/osobo-lata (ang. *person-years of exposure*; PYE: całkowity czas ekspozycji na leczenie/365,25), przy czym PYE definiowano jako czas ekspozycji na leczenie do czasu wystąpienia działania niepożądanego.

Częstość działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym była istotnie statystycznie wyższa w przypadku jednoczesnego stosowania ryfaksyminy z laktulozą w porównaniu do monoterapii ryfaksymina (69,6% vs 47,5%; RR=1,47; 95% CI: 1,10; 2,13; p<0,001). Parametr NNH wyniósł 5 (95% CI: 3; 16), co oznacza, że podawanie ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulozą zamiast samej ryfaksyminy pięciu pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia działania niepożądanego związanego z układem pokarmowym u jednego chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Do działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego najczęściej raportowanych przez pacjentów stosujących ryfaksyminę wraz z laktulozą należały: nudności, bóle brzucha oraz wodobrzusze [4], [6].

### 5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RYFAKSYMINY (PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER®)

Wyniki analizy przeprowadzonej w randomizowanym badaniu o akronimie RFHE3001 [1]-[3] wykazały, że stosowanie ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej oraz istotnego statystycznie wydłużenia czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie 6 miesięcy leczenia u pacjentów w stanie remisji, u których wystąpiły wcześniej co najmniej 2 epizody jawnej HE. Zmniejszenie częstości epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej było raportowane we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów.

W badaniu o akronimie RFHE3001 raportowano ponadto, że ryfaksymina w dawce 550 mg/2xdobę wpływa na istotne statystycznie zmniejszenie częstości hospitalizacji w wyniku zdarzeń związanych z encefalopatią wątrobową. Ponadto, w porównaniu do placebo zastosowanie ryfaksyminy wiązało się z: istotnym statystycznie mniejszym ryzykiem nasilenia objawów w skali Conna, istotnie statystycznie większą redukcją stężenia amoniaku we krwi, będącego główną neurotoksyną wywołującą objawy encefalopatii wątrobowej, jak i uzyskaniem istotnie lepszego wyniku w neurofizjologicznym teście krytycznej częstości migotania oceniającym funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Analiza wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQL) wskazała na istotne statystycznie różnice między grupami w ocenie wszystkich 6 analizowanych domen w kwestionariuszu

CLDQ na korzyść stosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Różnice między grupami z zakresu ryzyka hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn, nasilenia drżenia grubofalowego rąk, a także ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie 6 miesięcy terapii była podobna w obu porównywanych grupach, co świadczy, że ryfaksymina cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa zbliżonym do placebo [1]-[3].

W drugim zidentyfikowanym badaniu RCT - Ali i wsp., 2014 [8] dotyczącym profilaktycznego zastosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę względem placebo, w populacji pacjentów w stanie remisji z rozpoznaniem co najmniej dwóch epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w przebiegu marskości wątroby, raportowana różnica w zakresie ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Obserwacje te były sprzeczne z wynikami badania RFHE3001 [1]-[3], jakkolwiek mogły wynikać m.in. z różnic związanych z charakterystyką populacji pacjentów, które opisano w Dyskusji.

Obserwacje pochodzące z długoterminowego stosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę w ramach badania *open-label maintenance* (OLM) o akronimie RFHE3002 [4] potwierdziły skuteczność analizowanego preparatu w zakresie zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, jak i częstości hospitalizacji w okresie obserwacji wynoszącym  $\geq 24$  miesiące, bez jednoczesnego wzrostu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek lub/i ciężkich działań niepożądanych lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Co istotne, liczba zgonów w niniejszym badaniu była niższa niż spodziewana w tej populacji pacjentów z przewlekłymi schorzeniami wątroby, a większość przypadków zgonu wynikała z progresji podstawowej choroby wątroby.

Profil bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w długotrwałym leczeniu podtrzymującym był zbliżony do tego raportowanego w randomizowanym badaniu klinicznym. Co istotne, wyniki analizy *post-hoc* [6] wykazały istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych w wyniku stosowania samej ryfaksyminy w porównaniu do podawania ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulozą u większości pacjentów w badaniu RCT, jak i OLM. Obserwacje te mogą mieć istotny wpływ na schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z encefalopatią wątrobową, ponieważ efektywność laktulozy w długoterminowej profilaktyce nawrotów epizodów HE jest często ograniczona ze względu na działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego prowadzące do niedostatecznego stosowania się do rygoru terapii.

Wyniki analizy *post-hoc* przedstawionej w publikacji [7] potwierdziły dotychczasowe obserwacje wskazujące, że wraz ze wzrostem liczby wcześniejszych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej,



rośnie ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów HE, stąd też tak istotna pozostaje konieczność postępowania profilaktycznego w analizowanej populacji chorych z marskością wątroby.

Podsumowując, ryfaksymina w dawce 550 mg/2xdobę cechuje się udokumentowaną skutecznością kliniczną w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów z marskością wątroby, jak i akceptowanym profilem bezpieczeństwa, także w czasie długotrwałego stosowania.

## **6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

### **6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono:

- 2 retrospektywne badania obserwacyjne zidentyfikowane w wyniku przeszukania medycznych baz danych [9], [10],
- 1 retrospektywne badanie obserwacyjne dostarczone przez Zamawiającego [11].

Wszystkie ww. badania, w których oceniano wpływ stosowania ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę na częstość oraz długość hospitalizacji pacjentów z epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej, dostępne są aktualnie tylko w postaci abstraktów konferencyjnych/posteru.

Podsumowanie wyników i wniosków z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

### **6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

Celem retrospektywnych badań kohortowych [9], [10] było oszacowanie wpływu różnych schematów leczenia podtrzymującego w nawrotowej encefalopatii wątrobowej na częstość hospitalizacji pacjentów oraz czas pobytu w szpitalu. W analizie uwzględniono dane pochodzące od pacjentów hospitalizowanych w czasie od grudnia 2010 roku do maja 2012 roku i poddanych leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej.

Na potrzeby badania [9] chorych podzielono na kohorty w zależności od rodzaju terapii stosowanej dotychczas (w momencie przyjęcia do szpitala) oraz rodzaju terapii rozpoczętej w trakcie hospitalizacji; grupa 1. uwzględniała chorych stosujących dotychczas laktulozę i wymagających zwiększenia dawki laktulozy w czasie hospitalizacji, grupa 2. obejmowała chorych stosujących ryfaksyminę, u których do leczenia włączono laktulozę w trakcie hospitalizacji, 3. grupa obejmowała

chorych stosujących laktulozę, u których podczas hospitalizacji włączono do terapii ryfaksyminę, do 4. grupy włączono chorych nie poddawanych wcześniej żadnej interwencji, którzy w czasie hospitalizacji rozpoczęli terapię ryfaksyminą w skojarzeniu z laktulożą, natomiast w grupie 5. uwzględniono chorych nie poddanych wcześniej żadnej terapii i którzy rozpoczęli leczenie laktulożą w trakcie hospitalizacji.

W ramach badania [10] uwzględnionych pacjentów podzielono na kohorty w zależności od rodzaju terapii stosowanej w momencie zakończenia hospitalizacji; grupa 1. obejmowała chorych stosujących laktulozę, grupa 2. – pacjentów poddanych terapii ryfaksyminą, a grupa 3. uwzględniała chorych stosujących ryfaksyminę w skojarzeniu z laktulożą.

Stosowana dawka ryfaksyminy wynosiła 1100 mg/dobę (550 mg/2xdobę), a dawka laktulozy – 30 ml w badaniu [9] lub 30-120 ml w badaniu [10].

W ramach badania [9] w 1. grupie pacjentów, którzy otrzymywali tylko laktulozę, zarówno przed przyjęciem do szpitala, jak i w trakcie hospitalizacji, raportowano najdłuższy czas pobytu w szpitalu oraz czas od przyjęcia do powrotu do pełnej diety jak również najwyższy wskaźnik ponownych przyjęć do szpitala. W grupie 2., i w mniejszym stopniu w grupie 3., które obejmowały chorych stosujących ryfaksyminę z laktulożą obserwowano największe korzyści kliniczne w postaci krótszego okresu hospitalizacji oraz redukcji wskaźnika ponownych przyjęć. W przypadku pacjentów niestosujących wcześniej żadnego leczenia podtrzymującego (grupa 4. i 5.) obserwowano najgorsze wyniki, w szczególności wśród chorych poddanych monoterapii laktulożą w momencie przyjęcia do szpitala (grupa 5.).

Analogicznie, wyniki analizy [10] wskazały na najwyższy wskaźnik ponownych przyjęć do szpitala wśród pacjentów przydzielonych do grupy 1. i otrzymujących tylko laktulozę. Różnica w zakresie całkowitych kosztów ponownych hospitalizacji wyniosła 46% oraz 9% w przypadku grupy 2. i grupy 1. W badaniu [10] wykazano, że zastosowanie ryfaksyminy w monoterapii u pacjentów z encefalopatią wątrobową w przebiegu marskości wątroby jest około 50% bardziej efektywnie kosztowo niż stosowanie samej laktulozy lub ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulożą; w wyniku monoterapii ryfaksyminą obserwowano wydłużenie czasu do ponownego przyjęcia do szpitala względem innych schematów leczenia.

Raportowane wyniki pozostają zgodne z obserwacjami z retrospektywnego badania Leevy i wsp., 2007 [37], w którym wykazano, że stosowanie ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę (400 mg/3xdobę) wiąże się z 3-krotnym zmniejszeniem częstości i czasu trwania hospitalizacji, jak i prawie 4-krotnie niższymi kosztami leczenia jawnej encefalopatii wątrobowej, w porównaniu do stosowania laktulozy w okresie obserwacji wynoszącym  $\geq 6$  miesięcy.

W abstrakcie konferencyjnym dostarczonym przez Zamawiającego [11] przedstawiono wyniki badania

obserwacyjnego, w którym oceniano efekty kliniczne ryfaksyminy stosowanej w dawce 1100 mg/dobę w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W analizie wykorzystano dane pochodzące od 42 pacjentów z marskością wątroby i przewlekłą encefalopatią wątrobową poddanych hospitalizacji w ośrodku klinicznym w Wielkiej Brytanii w okresie od maja 2010 roku do listopada 2012 roku. Porównywano wyniki raportowane 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii ryfaksyminą, oraz po upływie 3., 6. oraz 12. miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wskaźnik przeżycia w okresie 12 miesięcy terapii ryfaksyminą wyniósł 62%; największe ryzyko zgonu raportowano w czasie pierwszych 3 miesięcy wśród chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian nasilenia choroby wątroby w skali MELD lub według klasyfikacji Child-Pugh w okresie 12 miesięcy terapii ryfaksyminą. Dane od 16 pacjentów, którzy ukończyli ponad 6-miesięczny okres leczenia wskazują, że stosowanie ryfaksyminy wiązało się ze zmniejszeniem całkowitej liczby dni pozostawania w szpitalu z 233 przed rozpoczęciem terapii do 158 dni po upływie 12 miesięcy leczenia (średnia liczba zaoszczędzonych dni wyniosła 5,6 dnia na pacjenta). Wykazano również zmniejszenie całkowitej liczby przyjęć do szpitala z 25 przed rozpoczęciem terapii ryfaksyminą do 20 w czasie 12 miesięcy leczenia (liczba zaoszczędzonych przyjęć do szpitala w 6. miesiącu leczenia wyniosła 14) [11].

Podsumowując, wyniki analiz retrospektywnych opartych na danych z realnej praktyki klinicznej wskazują, że stosowanie ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę wiąże się ze zmniejszeniem częstości i długości hospitalizacji, co przekłada się na zwiększenie efektywności kosztów zastosowanej terapii.

## **7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RYFAKSYMINY (PRODUKT LECZNICZY TIXTELLER®)**

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

Ponadto, w celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania interwencji wnioskowanej w analizowanym wskazaniu klinicznym, poszukiwano również danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjską Agencję Regulacyjną ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- *Health Canada*,

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*<sup>®</sup>.

## 7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

### Charakterystyka Produktu Leczniczego Tixteller<sup>®</sup> [12]

Bezpieczeństwo stosowania ryfaksyminy u pacjentów z remisją encefalopatii wątrobowej oceniane było w dwóch badaniach: randomizowanym badaniu III fazy o akronimie RFHE3001 przeprowadzonym z podwójnym zamaskowaniem i grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w długoterminowym, otwartym badaniu o akronimie RFHE3002.

W badaniu o akronimie RFHE3001 porównywano 140 chorych leczonych ryfaksyminą (w dawce 550 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy) z 159 pacjentami otrzymującymi placebo. W badaniu o akronimie RFHE3002 leczono 322 pacjentów, z których 152 pochodziło z badania RFHE3001, ryfaksyminą w dawce 550 mg/dwa razy na dobę przez 12 miesięcy (66% chorych) oraz przez 24 miesiące (39% pacjentów) z medianą ekspozycji wynoszącą 512,5 dni.

Dodatkowo, w trzech pomocniczych badaniach 152 pacjentów z encefalopatią wątrobową poddanych było leczeniu różnymi dawkami ryfaksyminy w zakresie od 600 mg do 2400 mg/dobę przez okres do 14 dni.

Wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły z częstością  $\geq 5\%$  u pacjentów leczonych ryfaksyminą oraz z częstością większą niż  $\geq 1\%$  w grupie pacjentów otrzymujących placebo w ramach badania RCT o akronimie RFHE3001 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33. Działania niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów otrzymujących ryfaksyminę oraz z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo w badaniu RFHE3001 [12].**

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie	Placebo N=159	Ryfaksymina N=140
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	6 (3,8%)	11 (7,9%)
Zaburzenia żołądka i jelit	wodobrzusze	15 (9,4%)	16 (11,4%)
	nudności	21 (13,2%)	20 (14,3%)
	ból w nadbrzuszu	8 (5,0%)	9 (6,4%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk obwodowy	13 (8,2%)	21 (15,0%)
	gorączka	5 (3,1%)	9 (6,4%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze mięśni	11 (6,9%)	13 (9,3%)
	ból stawów	4 (2,5%)	9 (6,4%)
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy	13 (8,2%)	18 (12,9%)

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie	Placebo N=159	Ryfaksymina N=140
Zaburzenia psychiczne	depresja	8 (5,0%)	10 (7,1%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	7 (4,4%)	9 (6,4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	10 (6,3%)	13 (9,3%)
	wysypka	6 (3,8%)	7 (5,0%)

Działania niepożądane raportowane w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 (z grupą kontrolną otrzymującą placebo) oraz w długoterminowym, otwartym badaniu RFHE3002 zestawiono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i Konwencji MedDRA dotyczącej częstości.

Kategorie częstości: *bardzo często*:  $\geq 1/10$ ; *często*:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; *niezbyt często*:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; *rzadko*:  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ; *bardzo rzadko*:  $< 1/10000$ ; *nieznana*: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniane są od bardziej do mniej poważnych.

Tabela 34. Działania niepożądane, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania [12].

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zakażenie <i>Clostridium</i> , zakażenie dróg moczowych, zakażenie drożdżakowe	zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	jadłowstręt hiperkaliemia	odwodnienie	-
Zaburzenia psychiczne	depresja	stan splątania, lęk, hipersomnia, bezsenność	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy	zaburzenia równowagi, amnezja, drgawki, zaburzenia uwagi, niedoczulica, zaburzenia pamięci	-	reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczyńnioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia naczyniowe	-	nagle zaczerwienienie twarzy	nadciśnienie, niedociśnienie	stan przedomdleniowy, omdlenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	niedokrwistość	-	trombocytopenia
Zaburzenia żołądka i jelit	ból w nadbrzuszu, wzmożone napięcie powłok brzusznych, biegunka, nudności, wodobrzusze, wymioty	ból brzucha, krwawienie z żyłaków przełyku, suchość w jamie ustnej, dyskomfort żołądka	zaparcie	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	wysięk opłucnowy	przewlekła obturacyjna choroba płuc	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	-	nieprawidłowe wyniki badań

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana
				czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	-	-	zapalenie skóry, egzema
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze mięśni, bóle stawów	ból mięśni	ból pleców	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk obwodowy	obrzęk, gorączka	astenia	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	dysuria, częstomocz	białkomocz	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	upadek	stłuczenia, ból po wykonaniu procedury	-
Badania diagnostyczne	-	-	-	nieprawidłowe wyniki odnośnie znormalizowanego czasu protrombinowego (INR)

### Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów cierpiących na biegunkę podróżnych, dawki ryfaksyminy do 1800 mg/dobę były tolerowane i nie odnotowano żadnych ciężkich objawów klinicznych. Nawet u pacjentów z prawidłową florą bakteryjną jelit, ryfaksymina w dawkach do 2400 mg/dobę podawana przez 7 dni nie powodowała żadnych istotnych klinicznie objawów związanych z tak wysokim dawkowaniem.

W przypadku przypadkowego przedawkowania zaleca się leczenie objawowe i wspomagające [12].

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym ryfaksyminy zgłaszano występowanie biegunki związanej z *Clostridium difficile*. Nie można wykluczyć potencjalnego związku pomiędzy leczeniem ryfaksyminą, a biegunką związaną z *C.difficile* i rzekomobłoniastym zapaleniem okrężnicy.

W związku z brakiem danych i potencjalnym ciężkim zaburzeniem flory jelitowej o nieznanym skutkach nie zaleca się jednoczesnego podawania ryfaksyminy z innymi pochodnymi ryfamycyny.

Pomimo nieznacznego wchłaniania leku (mniej niż 1%), podobnie jak w przypadku wszystkich pochodnych ryfamycyny, ryfaksymina może powodować czerwone zabarwienie moczu.

Produkt leczniczy Tixteller® należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) oraz u pacjentów z oceną MELD >25.

W związku z działaniem ryfaksyminy na florę bakteryjną jelit skuteczność doustnych estrogenowych środków antykoncepcyjnych może być mniejsza. Niemniej takich interakcji nie zgłaszano często.

Zaleca się stosowanie dodatkowych środków ostrożności dotyczących antykoncepcji, zwłaszcza jeśli zawartość estrogenów w doustnych środkach antykoncepcyjnych wynosi mniej niż 50 µg [12].

### **Interakcje**

Dane z badań *in vitro* wykazują, że ryfaksymina nie hamowała głównych enzymów cytochromu P-450 (CYP) metabolizujących leki (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4). W badaniach indukcji *in vitro* ryfaksymina nie indukowała CYP 1A2 i CYP 2B6, ale słabo indukowała izoenzym CYP 3A4.

Chociaż badania klinicznych interakcji z innymi lekami, prowadzone u zdrowych ochotników, wykazały, że ryfaksymina nie wpływa istotnie na farmakokinetykę substratów CYP 3A4, to jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie można wykluczyć, że ryfaksymina (w związku z większym narażeniem ogólnoustrojowym niż u zdrowych ochotników) może obniżać ekspozycję na równocześnie podawane substraty CYP3A4 (np. warfaryna, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwartymiczne) [12].

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ryfaksyminy u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały przemijające działanie na kostnienie i zmiany w szkielecie u płodów. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikania stosowania ryfaksyminy w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy ryfaksymina i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność kobiet i mężczyzn [12].

### **Ulotka informacyjna Food and Drug Administration [13]**

W niniejszej publikacji referencyjnej opisano m.in. działania niepożądane raportowane w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących zastosowania ryfaksyminy. W związku ze zróżnicowanymi warunkami przeprowadzenia badań częstość raportowanych działań niepożądanych może nie odzwierciedlać częstości występowania takich samych zdarzeń w praktyce klinicznej.

Po zarejestrowaniu w USA produktu leczniczego Xifaxan® zawierającego ryfaksyminę, obserwacje post-marketingowe wskazały na występowanie działań niepożądanych, takich jak:

- przypadki zapalenia okrężnicy związane z zakażeniem *Clostridium difficile*,
- reakcje nadwrażliwości, w tym: złuszczone zapalenie skóry, wysypka, obrzęk neuroangiogeny, pokrzywka, nagłe zaczerwienienie twarzy, świąd skóry oraz anafilaksja. Zdarzenia te były raportowane najwcześniej w czasie 15 minut od przyjęcia leku.

Ze względu na dobrowolny charakter zgłaszania jakichkolwiek działań niepożądanych w trakcie



stosowania zarejestrowanego leku i zgłoszenia w populacji o nieokreślonej wielkości, dokładne oszacowanie częstości występowania ww. zdarzeń jest niemożliwe [13].

### URPL, Health Canada oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Health Canada, oraz Thompson Micromedex® nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę w analizowanym wskazaniu klinicznym.

## **7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH Z ZAKRESU OCENY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA RYFAKSYMINY**

### Randomizowane badanie kliniczne

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę uwzględniono randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w populacji 42 pacjentów z minimalną encefalopatią wątrobową. W grupie kontrolnej podawano placebo, a okres leczenia wynosił 8 tygodni.

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane w populacji pacjentów z minimalną encefalopatią wątrobową (ITT); dane z referencji [14].

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=21	Grupa kontrolna placebo N=21	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95%CI]*
Nudności	3 (14,3%*)	3 (14,3%*)	1,00 [0,25; 3,96]	>0,05	-
Wymioty	1 (4,8%*)	1 (4,8%*)	1,00 [0,11; 9,22]	>0,05	-
Ból brzucha	5 (23,8%*)	5 (23,8%*)	1,00 [0,35; 2,84]	>0,05	-
Wzdęcia brzucha	4 (19,0%*)	9 (42,9%*)	0,44 [0,16; 1,14]	>0,05	-
Ból głowy	4 (19,0%*)	7 (33,3%*)	0,57 [0,20; 1,57]	>0,05	-
Biegunka	1 (4,8%*)	1 (4,8%*)	1,00 [0,11; 9,22]	>0,05	-

Okres obserwacji: 8 tygodni. \*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka** wystąpienia takich działań niepożądanych jak: nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcia brzucha, ból głowy lub biegunka w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Dodatkowo, jeden pacjent poddany terapii ryfaksyminą raportował objawy grypopodobne, które samoistnie ustąpiły, a kolejny chory zgłosił wystąpienie zaparć w czasie leczenia. Jeden pacjent z grupy kontrolnej otrzymującej placebo zgłaszał świąd skóry, a kolejny – jadłowstręt i suchość w



ustach. Żadne z obserwowanych działań niepożądanych nie wymagało hospitalizacji, wizyty w oddziale ratunkowym, zastosowania antybiotykoterapii ani konieczności wycofania się z udziału w badaniu [14].

### **Opisy przypadków**

W publikacji [15] opisano przypadek 50-letniej pacjentki z marskością wątroby, która została hospitalizowana ze względu na nasilające się wodobrzusze oraz rozległy ból brzucha. Pacjentka stosowała dotychczas długotrwałą i skuteczną profilaktykę encefalopatii wątrobowej za pomocą ryfaksyminy w dawce 400 mg/3xdobę. W wyniku nakłucia jamy otrzewnej rozpoznano samoistne, bakteryjne zapalenie otrzewnej spowodowane przez bakterię *Pasteurella multocida*, która wykazuje oporność w odniesieniu do szeregu antybiotyków, w tym oporność na ryfaksyminę. Bakteria ta przenosi się na ludzi od bezobjawowych zwierząt domowych, jakkolwiek analiza flory bakteryjnej w jamie gębowej kota pacjentki nie potwierdziła nosicielstwa *P.multocida*. Pacjentka poddana została leczeniu za pomocą ceftriaksonu, co spowodowało szybkie wyleczenie zapalenia i wypisanie chorej do domu po kilku dniach. Przypadek ten zwraca uwagę na konieczność zbadania wpływu ryfaksyminy na kliniczne i mikrobiologiczne aspekty spontanicznego, bakteryjnego zapalenia otrzewnej ponieważ ten niewchłaniany z przewodu pokarmowego antybiotyk jest często zalecany w profilaktyce nawrotów encefalopatii wątrobowej u chorych z marskością wątroby, w przypadku których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia spontanicznego, bakteryjnego zapalenia otrzewnej, będącego powikłaniem zagrażającym życiu [15]. Należy jednocześnie wskazać na wyniki badania RCT [70] przeprowadzonego z pojedynczym zamaskowaniem i opublikowanego w 2015 roku, w którym wykazano, że ryfaksymina redukuje ryzyko wystąpienia spontanicznego, bakteryjnego zapalenia otrzewnej u pacjentów z marskością wątroby w stopniu porównywalnym do norfloksacyny. Obserwowano ponadto immunomodulujące działanie ryfaksyminy w analizowanej grupie chorych.

W publikacji [16] opisano przypadek 62-letniej pacjentki nadużywającej alkoholu, która została hospitalizowana z powodu bólu brzucha oraz ostrego początku żółtaczki wynikającej prawdopodobnie z poalkoholowego zapalenia wątroby. W 7. dniu pobytu w szpitalu, u pacjentki stwierdzono upośledzenie funkcji umysłowych wskazujące na rozwój encefalopatii wątrobowej. Chorej podano laktulozę (20 g co 12 godzin przez sondę nosowo-żołądkową) oraz ryfaksyminę w dawce 400 mg/3xdobę. Podano tylko 2 dawki ryfaksyminy, a następnie jej stosowanie wznowiono w 27. dniu hospitalizacji – w dawce 550 mg/2xdobę. Po upływie 12 dni terapii ryfaksyminą u pacjentki wystąpiły rozsiane, grudkowo-plamkowe, rumieniowate i złuszczające się zmiany skórne w obrębie klatki piersiowej, rąk i nóg. Zmiany te zakwalifikowano jako nasiloną, skórną reakcję alergiczną na ryfaksyminę. Po zaprzestaniu stosowania ryfaksyminy i podaniu leków przeciwhistaminowych oraz kortykosteroidów, alergiczne zmiany skórne ustąpiły całkowicie po upływie jednego tygodnia [16].

### 7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RYFAKSYMINY

Większość przeprowadzonych dotychczas randomizowanych badań klinicznych dotyczyło oceny efektów klinicznych ryfaksyminy w leczeniu ostrej, jawnej encefalopatii wątrobowej. Wyniki tych badań wskazały, że ryfaksymina stosowana w dawce 1200 mg/dobę charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa [22].

W prospektywnym, kohortowym badaniu Vlachogiannakos i wsp., 2013 [35] analizowano wpływ ryfaksyminy na powikłania w przebiegu niewyrównanej marskości wątroby w okresie obserwacji wynoszącym 5 lat. Wyniki niniejszego badania wykazały, że częstość wystąpienia takich powikłań jak; zespół wątrobowo-nerkowy, samoistne, bakteryjne zapalenie otrzewnej oraz epizody encefalopatii wątrobowej uległa istotnej statystycznie redukcji w wyniku długotrwałego stosowania ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę. Wśród 23 pacjentów otrzymujących ryfaksyminę raportowano wystąpienie łącznie 11 działań niepożądanych, podczas gdy w grupie kontrolnej obejmującej 46 pacjentów wystąpiło łącznie 58 działań niepożądanych [22].

W czasie stosowania ryfaksyminy obserwuje się głównie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, jakie jak: nudności, biegunka, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej oraz wzdęcia brzucha. W dwóch badaniach klinicznych Bucci i wsp., 1993 oraz Massa i wsp., 1993 wykazano, że ryzyko wystąpienia ww. zdarzeń było niższe w czasie stosowania ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę niż w przypadku terapii laktulozą [22]. W retrospektywnym badaniu Mantry i wsp., 2010 analizowano łącznie 65 pacjentów, którzy otrzymywali laktulozę, a następnie poddani byli leczeniu ryfaksyminą w zakresie dawek od 600 mg do 1200 mg/dobę. Wyniki analizy wskazały, że zastosowanie ryfaksyminy wiązało się ze zmniejszeniem częstości i czasu trwania hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową. Ponadto, ryfaksymina była lepiej tolerowana przez pacjentów niż laktuloza. Działania niepożądane związane z zastosowaniem ryfaksyminy były rzadko raportowane i nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkich działań niepożądanych wynikających z terapii ryfaksyminą lub laktulozą [22].

Meta-analiza 5 randomizowanych badań klinicznych autorstwa Jiang i wsp., 2008 [28] wykazała, że stosowanie ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do zastosowania niewchłanianych disacharydów wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu brzucha u pacjentów w czasie krótko- jak i długotrwałego leczenia encefalopatii wątrobowej. Wyniki bardziej aktualnej meta-analizy [29] (Wu i wsp., 2013) uwzględniającej 8 badań RCT potwierdziły istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia biegunki, a także bólu brzucha u pacjentów leczonych ryfaksyminą w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do terapii laktulozą lub/i laktiolem.

Meta-analiza randomizowanych badań klinicznych przeprowadzona przez Eltawil i wsp., 2012 [27],

oceniająca efektywność kliniczną ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę względem niewchłanianych disacharydów tj. laktulozy i laktitolu, a także względem antybiotyków takich jak: neomycyna, paromycyna, wankomycyna i metronidazol stosowanych w leczeniu encefalopatii wątrobowej wskazała na lepszą tolerancję ryfaksyminy manifestującą się m.in. istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego, w tym: biegunki, a także nudności, jadłowstrętu lub/i utraty masy ciała.

W randomizowanych badaniach klinicznych RFHE3001 [1]-[3] oraz Bajaj i wsp., 2011 [14] częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących ryfaksyminę w dawce 1100 mg/dobę była zbliżona do ryzyka wystąpienia tych zdarzeń w grupie kontrolnej otrzymującej placebo i nie uległa zwiększeniu przez cały okres leczenia wynoszący 8 tygodni w badaniu [14], lub 6 miesięcy w badaniu [1]. Większość raportowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. W otwartym, długoterminowym badaniu typu *open-label maintenance* (OLM) [4], do którego przeniesiono pacjentów stosujących ryfaksyminę lub placebo w badaniu RCT [1], liczba jakichkolwiek działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych raportowanych w wyniku 2-letniej terapii ryfaksyminą była podobna do częstości występowania tych zdarzeń w trakcie 6-miesięcznego stosowania placebo w ramach badania RCT i nie zmieniała się w czasie trwania badania OLM.

Istotną kwestią z zakresu bezpieczeństwa terapii pozostaje długotrwałe stosowanie ryfaksyminy jako antybiotyku o szerokim spektrum działania, którego przyjmowanie wiąże się z ryzykiem pojawienia się lekoopornych szczepów bakteryjnych, wystąpienia grzybicy układu pokarmowego lub zapalenia jelit powodowanego bakterią *Clostridium difficile*.

W grupie 211 pacjentów otrzymujących ryfaksyminę w zakresie dawek 600-1200 mg/dobę przez okres dłuższy niż 6 miesięcy w retrospektywnym badaniu Neff wsp., 2013 [39] nie stwierdzono żadnego przypadku infekcji *Clostridium difficile*. Stały i nieznaczny wskaźnik zakażeń *C.difficile* raportowano w wyniku długotrwałego leczenia ryfaksyminą u chorych włączonych do otwartego badania *open-label maintenance* [4]. Łącznie u 6 pacjentów (u 2 chorych w badaniu RCT oraz 4 w badaniu OLM) stwierdzono zakażenie *C.difficile*, a częstość ta (~1%) pozostaje zbliżona do częstości analogicznych zakażeń w ogólnej populacji chorych z marskością wątroby. Dodatkowo, u wszystkich 6 pacjentów istniały czynniki ryzyka infekcji, takie jak: zaawansowany wiek, częste hospitalizacje i antybiotykoterapie w wywiadzie oraz jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej. Wszystkie przypadki zakażeń zostały wyleczone za pomocą standardowej terapii antybiotykowej, a 3 pacjentów kontynuowało stosowanie ryfaksyminy bez nawrotów infekcji *C.difficile* [4]. Należy podkreślić wyniki prospektywnego badania O'Leary i wsp., 2013, w którym wykazano, że inhibitory pompy protonowej, ryfaksymina oraz inne antybiotyki stosowane w zapobieganiu samoistnemu, bakteryjnemu zapaleniu otrzewnej stanowią czynniki predysponujące do nawrotowych infekcji

*C. difficile* u pacjentów z marskością wątroby [22].

Ryfaksymina wchłania się z przewodu pokarmowego w minimalnym stopniu (<1%), dzięki czemu nie wykazuje działania ogólnoustrojowego. Dodatkowo, lek ten nie wykazuje istotnych klinicznie interakcji lekowych [23]. Długotrwałe stosowanie ryfaksyminy nie wiąże się z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych, jakie raportuje się w przypadku stosowania metronidazolu oraz neomycyny. Wykazano także mniejsze ryzyko powstawania i narastania oporności bakteryjnej w trakcie terapii analizowanym preparatem [64]. Jakkolwiek, dane z obserwacji post-marketingowych [13] oraz zidentyfikowany opis przypadku [16] wskazują na możliwość wystąpienia skórnych reakcji alergicznych na analizowany preparat.

Podsumowując, ryfaksymina stosowana zarówno w leczeniu encefalopatii wątrobowej, jak i długotrwałej profilaktyce nawrotów epizodów HE charakteryzuje się dobrym, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

## **8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE**

### **8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 przegląd systematyczny z meta-analizą [21],
- 1 przegląd systematyczny bez meta-analzy [22],
- 1 opracowanie przeglądowe [23],
- 1 raport *New Drug Application* przedłożony do agencji FDA [24].

Wyniki pierwotnych badań klinicznych przedstawione w raporcie NDA [24], a także w opracowaniu [23] zostały wykorzystane i omówione w odpowiednich rozdziałach niniejszej analizy klinicznej. Charakterystyka (określenie celu, opis metod, analizowanej populacji i interwencji) oraz najważniejsze wyniki opracowań wtórnych o charakterze przeglądów systematycznych [21], [22] znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6.). Podsumowanie wyników i wniosków z uwzględnionych opracowań wtórnych zostało omówione poniżej.

### **8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą [21] było oszacowanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w leczeniu i zapobieganiu encefalopatii wątrobowej. W meta-analizie uwzględniono 20 randomizowanych badań klinicznych, w których udział wzięło łącznie

1370 pacjentów z encefalopatią wątrobową w przebiegu marskości wątroby. We włączonych badaniach RCT ryfaksymina podawana była w dawce 1200 mg lub 1100 mg/dobę przez okres leczenia wynoszący od 5 do 180 dni. Grupy kontrolne otrzymywały: placebo w 6 badaniach klinicznych, niewchłaniane disacharydy tj. laktulozę lub laktitol - w 8 badaniach lub antybiotyki, takie jak neomycyna lub paromycyna w 6 badaniach RCT. W 14 badaniach klinicznych analizowano efekty leczenia jawnej encefalopatii wątrobowej, w 4 badaniach – leczenia minimalnej encefalopatii wątrobowej, a 2 badania dotyczyły wtórnej profilaktyki epizodów jawnej HE. W analizie wrażliwości uwzględniono 1 dodatkowe badanie RCT z zakresu profilaktyki epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u chorych po przebytych zabiegu TIPSS (ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).

Wyniki agregacji danych z 10 badań dotyczących leczenia jawnej encefalopatii wątrobowej oraz 1 badania dotyczącego leczenia minimalnej HE wykazały, że całkowite ustąpienie objawów HE wystąpiło u 239 z 337 pacjentów otrzymujących ryfaksyminę w dawce 1200 mg/dobę oraz 148 z 304 chorych z grup kontrolnych. Wyniki meta-analizy opartej na modelu efektów losowych wskazały na istotną statystycznie przewagę ryfaksyminy względem grupy kontrolnej otrzymującej placebo lub niewchłaniane disacharydy lub neomycynę/paromycynę ( $p < 0,05$ ) w zakresie analizowanego punktu końcowego.

W odniesieniu do profilaktyki nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej, agregacja wyników dwóch badań RCT włączonych do niniejszej analizy klinicznej tj. [1]-[3] oraz [8] wskazała na istotną statystycznie redukcję ryzyka nawrotu jawnej encefalopatii wątrobowej w wyniku zastosowania ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę względem placebo ( $< 0,05$ ). Uwzględnienie badania dotyczącego profilaktyki nawrotów epizodów HE po zabiegu przeszłyjnego, wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego (TIPSS) [38] zmniejszyło wartość parametru RR z 1,36 do 1,24, a różnica między grupami znalazła się na granicy istotności statystycznej ( $p \leq 0,05$ ). Należy jednocześnie zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi AASLD/EASL [61], profilaktyczne stosowanie ryfaksyminy w zapobieganiu HE po zabiegu TIPSS nie jest rekomendowane.

Jak podkreślają autorzy, w przeciwieństwie do poprzednich przeglądów [27], [29], [49], wyniki raportowane w niniejszej meta-analizie wykazały dodatkowo, że ryfaksymina wpływa na istotną statystycznie redukcję śmiertelności w populacji chorych z marskością wątroby ( $p < 0,05$ ).

Sugeruje się, że ryfaksymina może wywierać inne efekty kliniczne, niezwiązane bezpośrednio z encefalopatią wątrobową, ale np. z translokacją bakteryjną w jelitach. Badanie kliniczne Vlachogiannakos i wsp., 2013 [35] przeprowadzone wśród pacjentów z niewyrównaną, poalkoholową marskością wątroby oraz wodobrzuszem wykazało, że długotrwałe stosowanie ryfaksyminy zmniejsza ryzyko wystąpienia krwawień z żyłaków przełyku, samoistnego, bakteryjnego zapalenia otrzewnej oraz

zespołu wątrobowo-nerkowego w porównaniu do grupy kontrolnej. Poza redukcją ryzyka wystąpienia ww. powikłań w przebiegu marskości wątroby, wykazano także, że stosowanie ryfaksyminy wpływa na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów. Raportowane wyniki mogą wskazywać, że ryfaksymina wywołuje wiele istotnych efektów klinicznych u pacjentów z marskością wątroby, których mechanizm nie został jeszcze dokładnie zbadany [21].

Autorzy niniejszej meta-analizy podkreślili, że została ona oparta na wynikach badań klinicznych, z których część opublikowana została nawet 20 lat wcześniej, a stosowane metody leczenia oraz sposoby oceny i definicja efektów klinicznych uległy przez ten czas istotnym zmianom. Ponadto, przeprowadzona analiza wrażliwości nie wykazała wyraźnych korzyści z profilaktycznego zastosowania ryfaksyminy u pacjentów poddanych procedurze TIPSS, jakkolwiek w uwzględnionym badaniu klinicznym [38] liczba analizowanych pacjentów, jak i liczba zdarzeń były zbyt małe aby można było wyciągnąć definitywne wnioski odnośnie raportowanych wyników [21].

W opracowaniu [22] w wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych i przeszukiwania list bibliograficznych oraz abstraktów z konferencji *American Association for the Study of Liver Diseases* oraz *European Association for the Study of the Liver* odnaleziono szereg randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych, a także przeglądów i meta-analiz dotyczących zastosowania ryfaksyminy.

W 7 identyfikowanych badaniach RCT oceniano efekty podawania ryfaksyminy przez okres krótszy niż 7 dni, natomiast w pozostałych badaniach oceniano efekty kliniczne dłuższego zastosowania ryfaksyminy w leczeniu lub zapobieganiu epizodom jawnej encefalopatii wątrobowej; 12 badań przeprowadzono w populacji chorych z jawną HE, 2 badania – wśród pacjentów z minimalną (subkliniczną) HE, a 1 badanie RCT dotyczyło profilaktycznego stosowania ryfaksyminy u chorych z epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie. W prospektywnych badaniach o niższej wiarygodności analizowano występowanie powikłań w przebiegu marskości wątroby oraz nawrotów epizodów HE u pacjentów poddanych terapii ryfaksymina przez okres czasu od 6 miesięcy do 5 lat. Z kolei, w badaniach retrospektywnych analizowano wpływ zastosowania ryfaksyminy na częstość hospitalizacji, występowania infekcji oraz konieczność zmiany schematu leczenia u pacjentów z jawną encefalopatią wątrobową. W przeglądzie uwzględniono także analizy farmakoekonomiczne opracowane na podstawie obserwacji pochodzących z długoterminowego stosowania ryfaksyminy. Całkowita dawka ryfaksyminy stosowana w ww. badaniach klinicznych dotyczących leczenia jawnej HE wynosiła 1200 mg/dobę, a w badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów jawnej HE – 1100 mg/dobę.

W niniejszym przeglądzie systematycznym [22] przedstawiono wyniki m.in. randomizowanego badania klinicznego o akronimie RFHE3001 [1]-[3], w którym analizowano zastosowanie ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę w profilaktyce nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, a także wstępne



wyniki otwartego badania typu *open-label maintenance* o akronimie RFHE3002 [4].

Wyniki randomizowanego badania RCT o akronimie RFHE3001, wykazały, że zastosowanie ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę w istotny statystycznie sposób redukuje ryzyko wystąpienia nowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej oraz zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu HE w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Należy podkreślić, że pacjenci włączeni do badania nie odpowiadali na wcześniejszą monoterapię laktulozą (kryterium włączenia do badania: wystąpienie co najmniej 2 epizodów jawnej HE), niemniej około 91% z nich otrzymywało jednocześnie laktulozę w trakcie stosowania ryfaksyminy lub placebo [1]-[3]. W wyniku długotrwałego stosowania ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę w ramach otwartego badania [4] udokumentowano zmniejszenie częstości hospitalizacji związanych z epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w analizowanej grupie pacjentów względem wyników raportowanych w tej samej grupie chorych stosujących wcześniej placebo w badaniu RCT. Jednocześnie nie wykazano wzrostu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek i/lub ciężkich działań niepożądanych.

Obiecujące wyniki długotrwałej terapii ryfaksyminą potwierdzone zostały w prospektywnym badaniu Vlachogiannakos i wsp., 2013 [35]. W badaniu tym wykazano, że stosowanie ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę wiąże się ze zmniejszeniem nasilenia objawów nadciśnienia wrotnego oraz istotną redukcją ryzyka wystąpienia powikłań niewyrównanej, poalkoholowej marskości wątroby, a także istotnym statystycznie wzrostem wskaźnika 5-letnich przeżyć w porównaniu do kohorty kontrolnej. Z kolei, wyniki prospektywnego badania Irimia i wsp., 2012 [32] przeprowadzonego w grupie 78 pacjentów z remisją jawnej encefalopatii wątrobowej wykazały, że ryfaksymina w dawce 1200 mg/dobę jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna niż laktuloza w odniesieniu do redukcji częstości hospitalizacji związanej z HE, niemniej obydwie preparaty wykazywały porównywalną skuteczność w zakresie profilaktyki nawrotów epizodów jawnej encefalopatii. Zredukowaną częstość hospitalizacji wynikającą z mniejszego ryzyka nawrotu epizodów HE wykazano także w ramach badań retrospektywnych, w których uwzględniono chorych poddanych terapii ryfaksyminą w porównaniu do pacjentów stosujących laktulozę [36], [37].

Autorzy przeglądu zaznaczyli, że w 18 zidentyfikowanych badaniach RCT analizowano zastosowanie ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej (w tym: 1 badanie stanowiło analizę efektów klinicznych ryfaksyminy w zależności od dawki [ang. *dose-finding study*], 1 badanie było przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym, a w 16 badaniach RCT grupę kontrolną stanowili chorzy otrzymujący placebo, niewchłaniane disacharydy lub antybiotyki, takie jak neomycyna, lub paromycyna). Okres leczenia wynosił od 5 do 21 dni. Jak podkreślili autorzy omawianego przeglądu, wyniki badań klinicznych dotyczących leczenia jawnej encefalopatii wątrobowej nie stanowiły przedmiotu niniejszego opracowania [22].

Wyniki z zakresu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ryfaksyminy przedstawione w



opracowaniu [22] opisane zostały w rozdz. 7.2. niniejszej analizy.

## 9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowanego w celu zmniejszenia częstości epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.

Encefalopatia wątrobowa (ang. *hepatic encephalopathy*, HE) to zespół potencjalnie odwracalnych zaburzeń neuropsychiatrycznych w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób wątroby, wynikający z upośledzonej zdolności usuwania amoniaku i innych produktów przemian związków azotowych z krwi. Patogeneza choroby nie jest do końca poznana, jakkolwiek do rozwoju encefalopatii wątrobowej dochodzi w wyniku dysfunkcji hepatocytów prowadzącej do zaburzeń detoksykacji krwi przepływającej przez wrotno-systemowe krążenie oboczne [23], [64]. Encefalopatia wątrobowa manifestuje się szerokim spektrum objawów, począwszy od dyskretnego pogorszenia funkcji intelektualnych i zmian zachowania, poprzez upośledzenie funkcji psychomotorycznych, poznawczych, narastające zaburzenia świadomości, aż do wystąpienia śpiączki ze sztywnością odmóżdżeniową lub zgonu [23].

Encefalopatia wątrobowa, jako jedno z najczęstszych powikłań przewlekłych schorzeń wątroby, w tym marskości wątroby, wywiera istotny wpływ na chorobowość i śmiertelność pacjentów, a także stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne w systemie opieki zdrowotnej [23]. Szacuje się, że jawna encefalopatia wątrobowa występuje u 30-45% chorych w czasie naturalnego przebiegu marskości wątroby [23]. U pacjentów z marskością wątroby wystąpienie jawnej, pełnoobjawowej encefalopatii wątrobowej jest zdarzeniem wskazującym na niewyrównaną fazę choroby przebiegającą z wodobrzuszem lub krwawieniem z żyłaków przełyku. Jawną encefalopatię wątrobową stwierdza się także u osób bez marskości lecz z dużym wrotno-systemowym przeciekaniem krwi. Ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie 5. lat od rozpoznania marskości wątroby wynosi 5-25% i uzależnione jest od obecności czynników predykcyjnych takich jak: inne powikłania w przebiegu marskości (utajona/minimalna postać encefalopatii, infekcje, krwawienia z żyłaków przełyku, wodobrzusze) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C. U pacjentów po pierwszym epizodzie encefalopatii wątrobowej stwierdza się 40% ryzyko nawrotu jawnej HE w czasie pierwszego roku, a w przypadku chorych z nawrotową encefalopatią ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu jawnej HE w czasie kolejnych 6 miesięcy, pomimo stosowania laktulozy będącej lekiem pierwszego rzutu, również wynosi 40% [61].

Wystąpienie klinicznie jawnej encefalopatii wątrobowej ma istotny wpływ na zmniejszenie przeżywalności chorych z marskością wątroby; 1-roczone oraz 3-letnie wskaźniki przeżycia wynoszą

odpowiednio: 50% oraz 25%. Poza wzrostem ryzyka zgonu, u pacjentów z jawną encefalopatią wątrobową obserwuje się również dłuższy okres hospitalizacji oraz większą liczbę konsultacji u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [23].

Leczenie jawnej encefalopatii wątrobowej, jak i zapobieganie nawrotom powinno przede wszystkim obejmować zahamowanie wytwarzania oraz wchłaniania w jelitach neurotoksyn, głównie amoniaku. Od wielu lat, podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu i profilaktyce epizodów jawnej encefalopatii pozostaje niewchłaniający się z jelit disacharyd – laktuloza. Jej długotrwałe zastosowanie w profilaktyce nawrotów może jednak być ograniczone ze względu na częste występowanie działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym [64].

Preparatem alternatywnym dla laktulozy w leczeniu i zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej jest ryfaksymina, będąca półsyntetyczną pochodną ryfamycyny o działaniu bakteriobójczym [64]. Ryfaksymina została pierwotnie zarejestrowana w maju 2004 roku przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* do stosowania w leczeniu biegunki podróźnych wywołanej przez nieinwazyjne szczepy *E.coli*. W marcu 2010 roku w USA oraz w grudniu 2012 roku w krajach Unii Europejskiej ryfaksymina podawana w dawce 550 mg (dwa razy na dobę) otrzymała wskazanie do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat. W Polsce ryfaksymina w dawce 200 mg jest zarejestrowana od 2007 roku do stosowania w leczeniu zakażeń jelitowych, biegunki podróźnych oraz encefalopatii wątrobowej, a od 2015 roku także objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej [55].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych i włączone do bieżącej analizy 2 badania kliniczne [1]-[3], [8] były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych). Badania RCT uzyskały 4 punkty w 5-stopniowej skali Jadad, m.in. ze względu na zastosowanie randomizacji blokowej ze stratyfikacją w badaniu [1]-[3] oraz brak opisu metody randomizacji w publikacji [8]. Badania [1], [8] zaprojektowano jako *superiority* weryfikujące hipotezę o wyższości jednej interwencji nad drugą.

Badanie RCT [14] (podtyp IIA, *superiority*) uwzględnione tylko w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy uzyskało 3 punkty w 5-stopniowej skali Jadad ze względu na brak opisu metody zamaskowania i zastosowanie randomizacji blokowej.

W skali GRADE poziom dowodów naukowych z badania RCT [1]-[3] określono jako wysoki (w stopniu A według trzystopniowej skali A-B-C) ze względu na zastosowanie randomizacji, zamaskowania oraz wielośrodkowy charakter badania. Z kolei, poziom dowodów naukowych z badania [8] określono jako średni ze względu na przeprowadzenie badania tylko w jednym ośrodku (poziom dowodów naukowych – B). Jakość wyników raportowanych w w badaniu [1] również została oceniona wysoko, natomiast jakość wyników z badania [8] oceniono jako średnią m.in. ze względu na brak wystarczająco szczegółowych danych liczbowych i niedokładny opis wyników w referencyjnej publikacji, zarówno z

zakresu oceny skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa. Poziom dowodów naukowych z prospektywnego badania *open-label maintenance* [4] został oceniony jako średni (B), jakkolwiek jakość wyników oceniono wysoko. Poziom dowodów naukowych z retrospektywnych badań kohortowych [9], [10] oraz retrospektywnego badania bez grupy kontrolnej [11] oceniono jako niski (stopień C), podobnie jak ich jakość metodologiczną oraz jakość wyników. Poziom dowodów naukowych z opisów przypadków pozostaje niski. Wiarygodność analizy przedstawionej w publikacji [5] (porównanie dwóch kohort) oceniono jako wysoką w skali NOS.

W badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), takie jak m.in.: czas do wystąpienia lub ryzyko wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, czas do hospitalizacji związanej z HE lub ryzyko hospitalizacji z powodu epizodu HE lub z jakichkolwiek przyczyn, wpływ zastosowanej terapii na jakość życia, ryzyko zgonu, a także wystąpienie działań niepożądanych. Jako surogaty analizowano: czas do wystąpienia i ryzyko wystąpienia zmian nasilenia objawów encefalopatii, zmiany stężenia amoniaku we krwi żyłnej (stanowiącego główną neurotoksynę odpowiedzialną za wystąpienie objawów encefalopatii wątrobowej), a także krytyczną częstość migotania (test oceniający funkcjonowanie nerwu wzrokowego wraz z korą wzrokową i polegający na określeniu częstotliwości migotania światła, przy której pacjent przestaje odróżniać migotanie od ciągłego świecenia).

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1]-[3] wykazano, że ryfaksymina stosowana w dawce 550 mg/2xdobę (w skojarzeniu z laktulozą) u pacjentów z marskością wątroby i remisją encefalopatii wątrobowej wpływa na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia kolejnego epizodu jawnej HE w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, niezależnie od charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz etiologii schorzenia wątroby. Profilaktyczne stosowanie ryfaksyminy wpłynęło także na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanych z epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej i wydłużenie czasu do ww. hospitalizacji [1]-[3]. Co istotne, korzystne efekty kliniczne stosowania ryfaksyminy utrzymywały się przez okres  $\geq 24$  miesięcy leczenia, a profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii pozostawał porównywalny do placebo [4]. Dodatkowo, jak wynika z długoterminowej obserwacji w badaniu *open-label maintenance* [4] większość przypadków zgonów związana była z progresją oraz/lub powikłaniami podstawowej choroby wątroby (m.in. rozwojem niewydolności lub nowotworów wątroby) i żaden przypadek nie został określony jako potencjalnie związany z podawaniem ryfaksyminy. Raportowane wyniki pozostają zbieżne z obserwacjami z zakresu naturalnego przebiegu chorób wątroby w stadium zaawansowanym, a stopień nasilenia schorzenia w momencie rozpoznania wydaje się być najbardziej istotnym czynnikiem determinującym przeżycie u przewlekle chorych pacjentów [4]. Wyniki te sugerują, że długotrwałe leczenie ryfaksyminą nie wywiera negatywnego wpływu na ryzyko zgonu związane z

wystąpieniem powikłań u pacjentów ze schorzeniami wątroby w stadium zaawansowanym. Należy wspomnieć tu także wyniki prospektywnego badania Vlachogiannakos i wsp., 2013 [35], w którym wykazano, że długotrwałe stosowanie ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę wiąże się z istotnym wzrostem wskaźnika 5-letnich przeżyć wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Encefalopatia wątrobowa wiąże się z upośledzoną jakością życia pacjentów wynikającą z powtarzających się hospitalizacji, ciężkości podstawowej choroby wątroby oraz/lub powikłań marskości takich jak: nawroty epizodów jawnej HE lub przetrwała minimalna encefalopatia wątrobowa. Wystąpienie jawnej encefalopatii wątrobowej negatywnie oddziałuje na fizyczne, jak i psychiczne aspekty jakości życia chorych, podczas gdy subkliniczna postać HE wpływa przede wszystkim na funkcjonowanie psychiczne i poznawcze niezależnie od stopnia nasilenia choroby wątroby. W referencyjnym badaniu o akronimie RFHE3001 udokumentowano istotny statystycznie i klinicznie korzystny wpływ ryfaksyminy podawanej w dawce 550 mg/2xdobę na poprawę wszystkich analizowanych aspektów (domen) jakości życia u pacjentów z marskością wątroby i nawrotami epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie, analizowany za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia chorych z przewlekłymi chorobami wątroby [2]. Należy podkreślić, że wykorzystany w badaniu o akronimie RFHE3001 kwestionariusz CLDQ (ang. *The Chronic Liver Disease Questionnaire*) jest odpowiednio walidowanym narzędziem do analizy długookresowych zmian jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQL) [63].

Wyniki jednośrodkowego badania RCT [8] wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę, a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Obserwacje te pozostają sprzeczne z wynikami raportowanymi w wielośrodkowym randomizowanym badaniu RFHE3001 [1]-[3]. Jak podkreślają autorzy badania, powyższe różnice mogą wynikać z wielu czynników, m.in. przyczyn marskości wątroby w analizowanej populacji. U wysokiego odsetka pacjentów włączonych do badania RFHE3001 przyczyną marskości wątroby było nadmierne spożywanie alkoholu, co stanowi częstą etiologię marskości wątroby w krajach zachodnich. Pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym prowadzonym w Pakistanie [8] cierpieli na marskość wątroby wynikającą głównie z wirusowego zapalenia wątroby typu C, a także typu B. Dodatkowo, w niniejszym badaniu uwzględniono równą liczbę kobiet i mężczyzn wywodzących się z tej samej grupy etnicznej, podczas gdy w badaniu RFHE3001 wzięła udział bardziej zróżnicowana populacja chorych z ośrodków klinicznych w USA, Kanadzie oraz Rosji, z przewagą płci męskiej. Raportowane różnice w odniesieniu do odpowiedzi na terapię ryfaksyminą mogły wynikać również z innych właściwości bakteryjnej flory jelitowej, której cechy (w tym oporność na antybiotyki) zależą od czynników genetycznych, środowiskowych oraz diety. Ponieważ skład flory bakteryjnej jelit różni się pomiędzy grupami etnicznymi, możliwe jest że w analizowanej populacji pacjentów pochodzących z Pakistanu ryfaksymina nie wykazuje tak dużego wpływu jak w populacji chorych włączonych do badania o

akronimie RFHE3001. Według autorów badania [8] istotne będzie zbadanie czy zastosowanie większej dawki leku tj. powyżej 1600 mg/dobę nie byłoby wymagane w celu wykazania efektów klinicznych ryfaksyminy u pacjentów pochodzenia pakistańskiego. W innym pakistańskim badaniu, którego abstrakt opublikowany został w 2015 roku [71], porównywano efekty kliniczne ryfaksyminy podawanej w dawce 550 mg/dobę i dawce 1100 mg/dobę u chorych z marskością wątroby. Obserwowano, że u pacjentów poddanych terapii niższą dawką ryfaksyminy wystąpiło liczbowo, choć nie istotnie statystycznie, mniej epizodów HE niż w grupie pacjentów stosujących dawkę 1100 mg/dobę. W celu weryfikacji raportowanych efektów stosowania ryfaksyminy w populacji pakistańskiej konieczne wydają się więc dalsze badania w tym zakresie.

Wyniki badań retrospektywnych [9], [10], [11] opartych na obserwacjach w realnej praktyce klinicznej wykazały, że stosowanie ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę wiąże się ze zmniejszeniem częstości i długości hospitalizacji, co przekłada się na zwiększenie efektywności kosztów zastosowanej terapii. Obserwacje te pozostają zbieżne z wynikami badania randomizowanego [1]-[3], jak i badania *open-label maintenance* [4], w których udowodniono wpływ ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę na istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową, jak i istotne wydłużenie czasu do hospitalizacji. Zredukowane ryzyko hospitalizacji w wyniku zastosowania ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę zostało już wcześniej udokumentowane w retrospektywnych badaniach [36], [37], w których wykazano, że w porównaniu do laktulozy, zastosowanie ryfaksyminy wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą częstością przyjęć do szpitala oraz krótszym czasem hospitalizacji, i w związku z tym – zmniejszeniem kosztów leczenia.

W raporcie przedłożonym do agencji NICE w 2014 roku [72], przedstawiono wyniki badań opartych na obserwacjach w rzeczywistej praktyce klinicznej, przeprowadzonych w 4 brytyjskich ośrodkach klinicznych, w których oceniano częstość oraz czas trwania hospitalizacji pacjentów z encefalopatią wątrobową. Wstępna analiza opisowa na podstawie danych z ośrodków klinicznych, porównująca wyniki przed rozpoczęciem terapii ryfaksymina oraz wyniki raportowane po upływie co najmniej 6 miesięcy leczenia wykazała, że ryfaksymina wpływa nie tylko na redukcję ryzyka hospitalizacji (łącznie redukcja przyjęć do szpitala o 46%), ale także na skrócenie czasu hospitalizacji (łącznie redukcja o 45%). W oparciu o dane uzyskane z 4 badań przeprowadzonych w 4 ośrodkach klinicznych, autorzy raportu [72] przeprowadzili agregację danych z zakresu ww. punktów końcowych. Wynik meta-analizy średnich różnic rocznych hospitalizacji/ na pacjenta przed i po terapii ryfaksymina wyniósł 1,254 (95%CI: 0,661; 1,829;  $p < 0,001$ ), co wskazało na 44% redukcję hospitalizacji po leczeniu ryfaksymina. Analogiczny wynik agregacji średnich różnic w zakresie liczby dni pozostawania w szpitalu w ujęciu rocznym/na pacjenta wyniósł 22,184 (95%CI: 9,095; 35,273;  $p < 0,001$ ), a czas trwania hospitalizacji uległ redukcji o 66% po zastosowaniu leku.

Podsumowując, mimo uwzględnienia względnie małej liczby pacjentów oraz heterogeniczności ww. badań obserwacyjnych, ich wyniki pozostają spójne w zakresie korzystnego wpływu ryfaksyminy na zmniejszenie częstości i czasu trwania hospitalizacji związanej w wystąpieniem epizodu encefalopatii

wątrobowej u chorych z marskością wątroby. Obserwacje te są zbieżne z wynikami badania RCT o akronimie RFHE3001.

Profil bezpieczeństwa ryfaksyminy jest bardziej korzystny w porównaniu do innych systemowych antybiotyków stosowanych w leczeniu epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, w szczególności dla pacjentów ze schorzeniami wątroby. Występowanie neurotoksyczności oraz ototoksyczności w wyniku stosowania aminoglikozydów takich jak neomycyna lub paromycyna, a także zwiększone ryzyko wystąpienia nudności oraz obwodowej neuropatii wskutek długotrwałej terapii metronidazolem, ograniczają zastosowanie ww. preparatów u pacjentów z encefalopatią wątrobową [22].

W przypadku stosowania ryfaksyminy stwierdza się niższe ryzyko wystąpienia oporności bakteryjnej w porównaniu do innych antybiotyków. Stężenie leku w surowicy krwi jest minimalne, stąd też szczepy bakterii poza układem pokarmowym nie są ekspozowane na działanie ryfaksyminy [1]. W badaniach klinicznych wykazano ponadto, że ryfaksymina jest lepiej tolerowana niż laktuloza przez pacjentów poddawanych leczeniu ostrej encefalopatii wątrobowej i wykazuje profil bezpieczeństwa porównywalny do placebo u pacjentów z remisją HE [22].

Pomimo, że skuteczność ryfaksyminy w leczeniu i profilaktyce nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, redukcji częstości hospitalizacji i poprawy jakości życia pacjentów z marskością wątroby została udokumentowana w randomizowanych badaniach klinicznych, w praktyce klinicznej ryfaksymina pozostaje lekiem uważanym za odpowiedni do stosowania w drugim rzucie leczenia, co wynika z relatywnie wyższych kosztów terapii niż w przypadku stosowania laktulozy. Jak wykazano w randomizowanym, otwartym badaniu Sharma i wsp., 2012 [65] stosowanie laktulozy w pierwotnej profilaktyce nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej jest skuteczne, niemniej dowody naukowe z zakresu stosowania ryfaksyminy w ramach pierwotnej profilaktyki u chorych z marskością wątroby i czynnikami predysponującymi do wystąpienia jawnej HE są aktualnie niewystarczające. Tylko w jednym badaniu klinicznym [38] porównywano bezpośrednio ryfaksyminę (w dawce 1200 mg/dobę) z laktulozą w profilaktyce jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów poddanych zabiegowi wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego (TIPSS), niemniej żadna z zastosowanych opcji terapeutycznych nie wykazała istotnych korzyści klinicznych.

Najbardziej aktualne wytyczne opracowane przez *American Association for the Study of Liver Diseases* oraz *European Association for the Study of the Liver* (AASLD/EASL) opublikowane w 2014 roku [61] wskazują, że ryfaksymina podawana w skojarzeniu z laktulozą jest rekomendowana w celu zapobiegania nawrotom encefalopatii wątrobowej po drugim epizodzie encefalopatii wątrobowej, natomiast sama laktuloza jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu epizodów jawnej HE oraz w zapobieganiu nawrotom po pierwotnym epizodzie HE.



Ponieważ w badaniu rejestracyjnym o akronimie RFHE3001 [1]-[3] około 91% chorych z grupy badanej oraz kontrolnej otrzymywało jednocześnie laktulozę, otwartą kwestią pozostaje oszacowanie czy stosowanie ryfaksyminy w monoterapii prowadziłoby do uzyskania efektów klinicznych zbliżonych do uzyskanych w wyniku jednoczesnego stosowania ryfaksyminy i laktulozy. Należy podkreślić, że pierwsze istotne kliniczne efekty zastosowanej terapii w ww. badaniu widoczne były już po 28 dniach od randomizacji. Z kolei, w randomizowanym, otwartym badaniu Sharma i wsp., 2009 [62], pomimo, że wykazano istotną przewagę laktulozy względem placebo w zakresie wtórnej profilaktyki nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej, efekty kliniczne wskazujące na skuteczność niewchłanianego disacharydu obserwowano dopiero po upływie 4 miesięcy leczenia. Obserwacje te mogą sugerować, że jednoczesne stosowanie laktulozy w badaniu RFHE3001 nie miało istotnego wpływu na uzyskanie lepszych wyników u pacjentów w grupie badanej. Co istotne, wyniki analizy *post-hoc* opartej na obserwacjach z badań [1]-[3], [4], wskazały na istotną redukcję ryzyka wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w przypadku zastosowania ryfaksyminy w monoterapii w porównaniu do leczenia ryfaksymina w skojarzeniu z laktulożą w okresie obserwacji wynoszącym  $\geq 24$  miesiące [6]. Ponadto, zastosowanie samej ryfaksyminy wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [6]. W związku z lepszą tolerancją oraz dogodniejszym sposobem dawkowania, ryfaksymina w monoterapii może stać się preferowaną opcją w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej [23]. Dodatkowo oszacowania farmakoekonomiczne wskazujące na lepszą efektywność kosztową ryfaksyminy względem standardowo stosowanej laktulozy [50].

Jedną z częstszych przyczyn zaprzestania terapii laktulożą pozostają działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Z wystąpieniem działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym w wyniku stosowania ryfaksyminy, jak i laktulozy, związany jest m.in. stopień stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich i poddania się rygorowi terapii (ang. *compliance/ adherence*). Wskaźnik *adherence* w badaniu RFHE3001 wyniósł 92%, podczas gdy analogiczny wskaźnik w populacji pacjentów leczonych laktulożą w badaniu Bajaj i wsp., 2010 wyniósł 54%. W innym, retrospektywnym badaniu klinicznym Leevy i wsp., 2007 [37], pacjenci otrzymywali kolejno ryfaksyminę przez  $\geq 6$  miesięcy, a następnie laktulozę. Stopień stosowania się pacjentów do wymogów terapii wyniósł 92% w trakcie przyjmowania ryfaksyminy oraz 31% w trakcie leczenia laktulożą.

Oceniana w ramach niniejszej analizy populacja pacjentów obejmowała przede wszystkim pacjentów z co najmniej dwoma wcześniejszymi epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w przebiegu marskości wątroby. Ponadto, w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy w analizie uwzględniono także badanie RCT przeprowadzone w populacji pacjentów z minimalną encefalopatią wątrobową. Efekty kliniczne ryfaksyminy oceniano w zróżnicowanej populacji pacjentów rekrutowanych w ośrodkach klinicznych w Ameryce Północnej oraz Rosji, jak i w populacji chorych z pakistańskiego ośrodka klinicznego wywodzących się z jednolitej grupy etnicznej. Ponadto, jak podkreślono w



opracowaniu wtórnym [23], korzystne efekty kliniczne stosowania ryfaksyminy w wieloośrodkowym badaniu o akronimie RFHE3001 [1]-[3] były stałe, niezależnie od wyjściowej charakterystyki pacjentów, schorzenia wątroby, a także regionu geograficznego. Niemniej, należy pamiętać, że wyniki jednośrodkowego badania [8] nie potwierdziły tak korzystnych efektów klinicznych ryfaksyminy w populacji pakistańskiej, jakie wykazano u chorych w ośrodkach północnoamerykańskich. Dodatkowo, większość pacjentów w badaniu [1]-[3] wykazywała umiarkowany stopień zaawansowania marskości wątroby ( $\leq 19$  punktów w skali MELD), co oznacza że raportowane efekty kliniczne ryfaksyminy nie mogą być odniesione do populacji pacjentów z chorobą wątroby w cięższym stadium. **Można zatem uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszej analizy częściowo odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania ryfaksyminy w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko.**

Schemat dawkowania ryfaksyminy (550 mg/2xdobę) oraz schemat podania leku (doustnie) zastosowany w badaniach klinicznych włączonych do analizy był zgodny z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tixteller®, jakkolwiek w niniejszym opracowaniu przedstawiono również najważniejsze wyniki innych badań klinicznych, w których ryfaksyminę stosowano w dawce 1200 mg/dobę. **Zatem, reprezentatywność interwencji była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej odpowiedniej dawki preparatu, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jak i zaleceniami praktycznymi w odniesieniu do stosowania ryfaksyminy w analizowanym wskazaniu klinicznym.**

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

Podsumowując, wyniki wszystkich istotnych klinicznie analiz potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej długotrwale w dawce 550 mg/2xdobę w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów z marskością wątroby.

## 10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### Ograniczenia analizy klinicznej

- zidentyfikowano tylko 2 randomizowane badania kliniczne o najwyższym stopniu wiarygodności, porównujące efekty kliniczne ryfaksyminy stosowanej w dawce 550 mg/2xdobę względem placebo w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej [1]-[3], [8],

- okres leczenia w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących profilaktycznego zastosowania ryfaksyminy w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej był relatywnie krótki (6 miesięcy),
- pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1]-[3] oraz w badaniu [8] miał charakter złożonego punktu końcowego, będącego sumą zmian kilku parametrów,
- przeprowadzenie meta-analizy wyników badań [1]-[3] oraz [8] było przeciwwskazane ze względu na różnice odnośnie definicji wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w badaniach oraz brak innych „wspólnych” punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej. Agregacja wyników z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy nie było możliwe ze względu na brak wystarczająco szczegółowych danych liczbowych w publikacji [8]. Ponadto, autorzy badania [8] wskazali na dodatkowe różnice pomiędzy badaniem [1]-[3] przeprowadzonym w krajach zachodnich, a badaniem [8] przeprowadzonym w Pakistanie w odniesieniu do wyjściowej charakterystyki pacjentów (etiologia marskości wątroby, a także rodzaj bakteryjnej flory jelitowej pacjentów wynikający z uwarunkowań środowiskowych i genetycznych),
- analiza wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQL) w badaniu RFHE3001 [1]-[3] została przeprowadzona w populacji pacjentów z północnoamerykańskich ośrodków klinicznych (USA i Kanada) z wykluczeniem populacji chorych z rosyjskich ośrodków klinicznych (brak walidacji testu CLDQ) [2],
- długoterminowe, nierandomizowane badanie kliniczne o akronimie RFHE3002 [4] będące przedłużeniem (ang. *open-label maintenance*; OLM) randomizowanego badania RFHE3001 [1] zostało przeprowadzone w sposób niezamaskowany i bez grupy kontrolnej,
- w badaniu RCT [1]-[3] nie zdefiniowano zależności pomiędzy stopniem zaawansowania marskości wątroby w skali MELD a ryzykiem wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, podczas gdy w badaniu [8] wykazano taką zależność,
- większość pacjentów w badaniu [1]-[3] wykazywała umiarkowany stopień zaawansowania marskości wątroby ( $\leq 19$  punktów w skali MELD), co oznacza że raportowane efekty kliniczne ryfaksyminy nie mogą być odniesione do populacji pacjentów z chorobą wątroby w cięższym stadium,
- wszyscy pacjenci w badaniu Ali i wsp., 2014 [8] oraz około 91% chorych biorących udział w badaniu o akronimie RFHE3001 i 89% chorych w badaniu OLM stosowało jednocześnie laktulozę,
- oceny efektów klinicznych ryfaksyminy stosowanej w skojarzeniu z laktulozą w porównaniu do ryfaksyminy w monoterapii dokonano jedynie w ramach analizy *post-hoc* opartej na wynikach badania RFHE3001 oraz RFHE3002, grupa chorych przyjmujących ryfaksyminę w monoterapii wynosiła zaledwie 40 pacjentów [6],
- dwie spośród 3 uwzględnionych analiz *post-hoc* opartych na wynikach badań RFHE3001 oraz RFHE3002, dostępne były tylko w postaci abstraktów konferencyjnych [6], [7],
- zidentyfikowano niewielką liczbę badań klinicznych o niższej wiarygodności, które dotyczyły oceny

efektów klinicznych ryfaksyminy stosowanej w dawce 1100 mg/dobę w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej HE [9], [10], [11],

- retrospektywne badania kliniczne odnalezione w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych oraz dostarczone przez Zamawiającego, dostępne były tylko w postaci abstraktów konferencyjnych/ posteru,
- w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w dawce 550mg/2xdobę uwzględniono tylko 1 badanie RCT przeprowadzone w populacji pacjentów z minimalną encefalopatią wątrobową,
- w ramach opracowań wtórnych zidentyfikowane tylko 1 przegląd systematyczny z meta-analizą,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

### **Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej**

- ze względu na zastosowanie randomizacji blokowej ze stratyfikacją w badaniu RFHE3001 [1]-[3], uzyskało ono umiarkowanie wysoką ocenę w skali *Jadad* wynoszącą 4 punkty na 5 możliwych,
- w publikacji [1] dotyczącej randomizowanego badania RCT o akronimie RFHE3001 nie przedstawiono wszystkich wyników z zakresu analizowanych punktów końcowych; część wyników odnośnie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w analizowanym wskazaniu zaczerpnięto z raportu NDA przygotowanego przez Producenta (opracowanie wtórne) [24],
- badanie RFHE3001 [1]-[3] sponsorowane było przez Producenta analizowanego preparatu, mającego udział w projektowaniu protokołu oraz wgląd w opracowanie wyników,
- brak opisu metody randomizacji w badaniu Ali i wsp., 2014 [8],
- ze względu na brak opisu metody randomizacji (brak możliwości weryfikacji jej poprawności) w referencyjnej publikacji, uwzględnione badanie RCT [8] uzyskało umiarkowanie wysoką ocenę w skali *Jadad* wynoszącą 4 punkty na 5 możliwych,
- badanie RCT [8] przeprowadzono w 1 ośrodku klinicznym w Pakistanie i uwzględniało ono małą liczbę pacjentów (63 chorych w każdej grupie),
- w publikacji [8] dotyczącej randomizowanego badania Ali i wsp., 2014 przedstawiono tylko jeden wynik z zakresu oceny skuteczności klinicznej tj. wystąpienie przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej. Ponadto, w publikacji tej nie zamieszczono tabel (określonych w tekście jako tabela III. i IV.), które powinny przedstawiać szczegółowe wyniki z zakresu występowania przełomowego epizodu jawnej HE oraz określonych działań niepożądanych,
- do badania [8] włączono względnie jednolitą populację chorych z jednego, pakistańskiego ośrodka klinicznego,
- odmienna etiologia marskości wątroby w randomizowanych badaniach klinicznych: jedną z podstawowych przyczyn marskości wątroby u chorych włączonych do badania [1] było nadmierne spożywanie alkoholu, z kolei u pacjentów w badaniu [8] marskość wątroby wynikała przede

wszystkim z wirusowego zapalenia wątroby,

- w badaniu [8] 10 pacjentów z grupie kontrolnej stosowało metronidazol, lewofloksacynę oraz ciprofloksacynę w ramach samoleczenia, co mogło wpłynąć na raportowane wyniki ze względu na wpływ ww. leków na wyjałowienie przewodu pokarmowego,
- ze względu na brak pełnotekstowych publikacji retrospektywnych, kohortowych badań klinicznych włączonych do analizy [9], [10] niemożliwa jest ocena ich poziomu wiarygodności w skali NOS.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do bieżącej analizy, co więcej wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią jedyne dostępne dane z zakresu oceny efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej w bezpośrednim porównaniu z wybranym komparatorem.

## 11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. Wyniki analizy skuteczności klinicznej ryfaksyminy stosowanej w dawce 550 mg/2xdobę w bezpośrednim porównaniu do placebo w profilaktyce nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej wykazały:

- istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnicę na korzyść stosowania ryfaksyminy w zakresie: czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (w tym także czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej HE niezależnie od stopnia zaawansowania marskości wątroby według klasyfikacji Child-Pugh), czasu do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową, czasu do wzrostu nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna  $\geq 2$  punktów, a także zmiany stężenia amoniaku we krwi żyłnej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1], [24],
- istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnicę na korzyść stosowania ryfaksyminy w zakresie: poprawy jakości życia pacjentów ocenianej za pomocą kwestionariusza CLDQ w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [2],
- istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnicę na korzyść stosowania ryfaksyminy w zakresie: ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej u chorych z marskością wątroby o etiologii wirusowego zapalenia wątroby, jak i o etiologii innej niż HCV w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [3],
- brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy ryfaksyminą a placebo w zakresie: ryzyka hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn oraz czasu do wzrostu nasilenia drżenia grubofalistego rąk (ang. *asterixis*) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1], [24],
- brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy ryfaksyminą a placebo w zakresie: ryzyka

wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu Ali i wsp. [8].

**Tabela 36. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej ryfaksyminy względem placebo w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.**

Badanie [Ref.]	Punkt końcowy	HR/ RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz	
RFHE3001	[1]	Czas do wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej	0,42 [0,28; 0,64]	<0,001	Istotna statystycznie różnica na korzyść ryfaksyminy
		Czas do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową	0,50 [0,29; 0,87]	0,01	
		Czas do wzrostu nasilenia objawów $\geq 2$ w skali Conna	0,463 [0,312; 0,685]	<0,0001	
	Zmiana stężenia amoniaku we krwi żyłnej	nd	0,0391	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	
	Hospitalizacja z jakichkolwiek przyczyn	0,87 [0,64; 1,18]	0,0793		
	Czas do wzrostu nasilenia drżenia grubofalowego rąk (ang. <i>asterixis</i> )	0,646 [0,414; 1,008]	0,0523		
[2], [3]	Zmiana jakości życia oceniana w teście CLDQ	nd	0,0093	Istotna statystycznie różnica na korzyść ryfaksyminy	
	Wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej u chorych z marskością wątroby o etiologii HCV	0,55 [0,33; 0,88]	0,014		
	Wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej u chorych z marskością o etiologii innej niż HCV	0,43 [0,25; 0,69]	0,001		
[8]	Wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej	1,14 [0,62; 2,13]	0,203	Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami	

B. Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w dawce 550 mg/2xdobę w bezpośrednim porównaniu do placebo w profilaktyce nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej wykazały:

- brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy ryfaksyminą a placebo w zakresie ryzyka: wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, wystąpienia specyficznych działań niepożądanych związanych ze zwiększonym ryzykiem infekcji, wycofania z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 [1],
- brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu [8].

**Tabela 37. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania ryfaksyminy względem placebo w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.**

Badanie [Ref.]	Punkt końcowy	RR/ Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
[1]-[3]	Jakiegokolwiek działania niepożądane	1,00 [0,89; 1,12]	>0,05	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami
	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	0,76 [0,51; 1,13]	>0,05	
	Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane	0,92 [0,69; 1,23]	>0,05	
	Zgon z jakichkolwiek przyczyn	0,93 [0,41; 2,12]	>0,05	
[8]	Zgon z jakichkolwiek przyczyn	1,00 [0,39; 2,59]	>0,05	

C. W badaniu o akronimie RFHE3002 [4] będącym otwartą próbą bez grupy kontrolnej typu *open-label maintenance*, do której przeniesiono pacjentów po zakończeniu badania RCT [1] i w której chorzy

przyjmowali ryfaksyminę w dawce 550 mg/2xdobę raportowany wskaźnik hospitalizacji pozostawał niski, co wskazuje na utrzymywanie się efektów klinicznych ryfaksyminy w okresie obserwacji wynoszącym  $\geq 24$  miesiące; częstość hospitalizacji związanych z encefalopatią wątrobową, jak i częstość nawrotów epizodów jawnej HE była zbliżona do tej obserwowanej w historycznej grupie badanej otrzymującej ryfaksyminę oraz niższa niż w historycznej grupie chorych otrzymujących placebo w ramach badania RCT. Ponadto, wyniki analizy *post-hoc* przeprowadzonej na podstawie danych z badań RFHE3001 oraz RFHE3002 przedstawione w abstrakcie [6] wskazały na 82,2% redukcję względnego ryzyka wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w przypadku zastosowania ryfaksyminy w monoterapii w porównaniu do leczenia ryfaksyminą w skojarzeniu z laktulozą w okresie obserwacji wynoszącym  $\geq 24$  miesiące [6].

Profil bezpieczeństwa oraz częstość występowania jakichkolwiek lub ciężkich działań niepożądanych w wyniku długoterminowego stosowania ryfaksyminy w badaniu [4] były zbliżone do obserwacji z badania RCT [1]. Nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia infekcji, w tym także zakażeń bakterią *Clostridium difficile* ani rozwoju oporności bakteryjnej. Większość działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów wynikała z progresji choroby podstawowej czyli marskości wątroby.

D. Wyniki 3 analiz retrospektywnych opartych na danych z realnej praktyki klinicznej wskazują, że stosowanie ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę wiąże się ze zmniejszeniem częstości i długości hospitalizacji, co przekłada się na zwiększenie efektywności kosztów zastosowanej terapii.

E. Wyniki raportowane w badaniach klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, jak i obserwacje z badań postmarketingowych potwierdzają dobry i przewidywalny profil bezpieczeństwa ryfaksyminy, a korzyści kliniczne związane z zastosowaną terapią wydają się znacznie przewyższać ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności, biegunka, wymioty, dyskomfort w jamie brzusznej oraz wzdęcia brzucha. Ponadto, wyniki analizy *post-hoc* [6] wykazały, że częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym była istotnie statystycznie wyższa w przypadku jednoczesnego stosowania ryfaksyminy z laktulozą w porównaniu do monoterapii ryfaksyminą.

F. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się przede wszystkim na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

**Podsumowując, na podstawie wyników badań RCT o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki badania *open-label maintenance*, analiz *post-hoc* oraz retrospektywnych badań obserwacyjnych można wnioskować, że ryfaksymina podawana w dawce 1100 mg/dobę jest lekiem o udokumentowanej skuteczności klinicznej w**

Produkt leczniczy Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowany w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



**zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Analizowany preparat cechuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa.**



## 12. BIBLIOGRAFIA

### **A. Randomizowane/ nierandomizowane badania kliniczne**

- [1] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, i wsp. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 2010 Mar 25;362(12):1071-81.
- [2] Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, i wsp. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Oct;34(8):853-61.
- [3] Neff GW, Barrett AC, Bortey E, i wsp. Efficacy and Tolerability of Rifaximin in Hepatitis C Patients With Recurrent Hepatic Encephalopathy. Gastroenterology 2013; 144:5 SUPPL. 1: S451-S452.
- [4] Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, i wsp. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;12(8):1390-7.e2.
- [5] Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, i wsp. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: Results of a placebo crossover analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jan;41(1):39-45.
- [6] Neff GW, Flamm SL, Mullen KD, i wsp. Improved outcomes in hepatic encephalopathy using rifaximin monotherapy compared to rifaximin and lactulose combination therapy. Gastroenterology 2013; 144:5 SUPPL. 1: S451.
- [7] Bannister C, Conway P, Radwan A, i wsp. Patients experiencing repeated episodes of hepatic encephalopathy have increasing risk of subsequent episodes. A post-hoc analysis of rifaximin – a open label study data. United European Gastroenterology Journal; 2014: 2 (Supplement 1): A132.
- [8] Ali B, Zaidi YA, Alam A, Anjum HS. Efficacy of rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. J Coll Physicians Surg Pak 2014; 24: 269-73.

### **B. Badania o niższej wiarygodności**

- [9] Neff G, Kemmer N, Parkinson E, i wsp. Outcomes in length of hospital stay in cirrhotics admitted for overt hepatic encephalopathy. Am J Gastro 2012; 107 Supp 1: S601 (1503).
- [10] Neff G, Kemmer N, Cece E, i wsp. Readmission rates and maintenance of over hepatic encephalopathy. Am J Gastro 2012; 107 Supp 1: S184-S185 (441).
- [11] Preedy H, Fowell A, Aspinall R. "Real World" Experience Of Rifaximin For Hepatic Encephalopathy: Effective Maintenance of Remission and Reduced Hospital Admissions in a Large Secondary Care Cohort. Department of Gastroenterology & Hepatology, Portsmouth Hospitals NHS Trust, Queen Alexandra Hospital, Portsmouth, United Kingdom.

### **C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

#### EMA

- [12] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tixteller®.

#### FDA

- [13] Food and Drug Administration; XIFAXAN® (rifaximin) Tablets.

#### Badania randomizowane (niepełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej)

- [14] Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, i wsp. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. Gastroenterology 2011; 140: 478-487.

#### Opisy przypadków

- [15] Lutz P, Parcina M, Bekeredjian-Ding I, i wsp. Spontaneous bacterial peritonitis by Pasteurella multocida under treatment with rifaximin. Infection. 2014 Feb;42(1):175-7.
- [16] Patel AS, Supan EM, Ali SN. Toxic epidermal necrolysis associated with rifaximin. Am J Health Syst Pharm. 2013 May 15;70(10):874-6.

#### D. Badania nieopublikowane

- [17] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842581> (A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of Rifaximin 550 Mg With And Without Lactulose In Subjects With A History Of Recurrent Overt Hepatic Encephalopathy), maj 2015.
- [18] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01846663> (A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial To Evaluate The Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics Of Rifaximin 550 Mg In Subjects With Severe Hepatic Impairment And Overt Hepatic Encephalopathy), maj 2015.
- [19] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02019784> (A Placebo Controlled Single Centre Double Blind Randomised Trial to Investigate the Efficacy of Rifaximin Versus Placebo in Improving Systemic Inflammation and Neutrophil Malfunction in Patients With Cirrhosis and Chronic Hepatic Encephalopathy), maj 2015.
- [20] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02086825> (Randomized Comparison of Rifaximin Versus Lactulose in Hospitalized Cirrhotic Patients With Renal Failure), maj 2015.

#### E. Opracowania (badania) wtórne

- [21] Kimer N, Krag A, Møller S, i wsp. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(2):123-32.
- [22] Kimer N, Krag A, Gluud LL. Safety, efficacy, and patient acceptability of rifaximin for hepatic encephalopathy. *Patient Prefer Adherence.* 2014 Mar 18;8:331-8.
- [23] Scott LJ. Rifaximin: A review of its use in reducing recurrence of overt hepatic encephalopathy episodes. *Drugs* 2014, 74:18: 2153-2160.
- [24] Salix Pharmaceuticals Inc. Xifaxan (rifaximin) tablets, 550 mg NDA 22-554. Briefing document for the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting 23 February 2010, FDA; 2010.

#### F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [25] Rivkin A, Gim S. Rifaximin: new therapeutic indication and future directions. *Clin Ther.* 2011 Jul;33(7):812-27.
- [26] The National Institute for Health and Clinical Excellence. Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. NICE technology appraisal guidance 337. March 2015.].
- [27] Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, Molinari M. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012 Feb 28;18(8):767-77.
- [28] Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, i wsp. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1064–70.
- [29] Wu D, Wu SM, Lu J, i wsp. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides for the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 236963.
- [30] Zhu G-Q, Shi K-Q, Huang S, i wsp. Systematic review with network meta-analysis: The comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):624-35.
- [31] Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy.* 2008 Aug;28(8):1019-32.
- [32] Irimia R, Trifan A. Efficacy of rifaximin versus lactulose for reducing the recurrence of overt hepatic encephalopathy and hospitalizations in cirrhosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2012 Oct-Dec;116(4):1021-7.
- [33] Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, Jindal A. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed in patients with cirrhosis: An open label randomized controlled trial of lactulose versus rifaximin. *Journal of Hepatology* 2014; 60:1 SUPPL. 1:S9-.
- [34] Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, i wsp. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (9): 1458–63.
- [35] Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, i wsp. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;28(3):450-5.
- [36] Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, i wsp. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc.* 2006 Dec;38(10):3552-5.

- [37] Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007;52:737-41.
- [38] Riggio O, Masini A, Efrati C, i wsp. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol.* 2005 May;42(5):674-9.
- [39] Neff GW, Jones M, Jonas M, i wsp. Lack of *Clostridium difficile* infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: a retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Feb;47(2):188-92.
- [40] Hassanein T, Barakat F, Barrett AC, i wsp. Utility of the hepatic encephalopathy scoring algorithm (HESA) for diagnosing hepatic encephalopathy in a randomized, controlled trial of rifaximin vs. placebo. *Gastroenterology* 2013; 144:5 SUPPL. 1: S997-S998.
- [41] Mullen K, Sigal S, Sheikh M, i wsp. Safety of rifaximin in patients with hepatic encephalopathy: results of a randomized, phase 3, placebo-controlled clinical. *Journal of Hepatology* 2009; 50 (Suppl.1): S84-S85.
- [42] Sanyal A, Bass N, Teperman L, i wsp. Chronic administration of rifaximin for the maintenance of remission of hepatic encephalopathy: a subgroup analysis of a phase 3 trial. *Journal of Hepatology* 2009; 50 (Suppl.1): S90.
- [43] Poordad F, Bass N, Sanyal AJ, i wsp. The Protective Effect of Rifaximin (1100 Mg Daily) From Hepatic Encephalopathy Observed in a Double-Blind Placebo Controlled Study Is Substantiated and Durable Over the Long Term. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2009; 50: 4 (Suppl): 448A-449A.
- [44] Mullen KD, Poordad F, Rossaro L, i wsp. Long-term efficacy and survival in patients treated with the gut-selective antibiotic rifaximin (550 bid) for the maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2011 vol. 54: S45-S60.
- [45] Brown RS, Bass N, Sanyal AJ, i wsp. Rifaximin significantly improved critical flicker frequency, and time-weighted CFF correlated with overt hepatic encephalopathy as assessed by Conn score in a 6 month study. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2009; 50: 4 (Suppl): 449A-450A.
- [46] Butterworth RF, Golden PL, Bortey E, i wsp. A critical flicker frequency value of 32 HZ predicts recurrence of overt hepatic encephalopathy in a double-blind, placebo controlled trial of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2012; 56: 916A-917A.
- [47] Kimer N, Gluud LL, Møller S, i wsp. Rifaximin in the treatment and prophylaxis of hepatic encephalopathy in chronic liver disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2013; 58 SUPPL. 1: S90-.
- [48] Malijan C, Cua IH. Comparison of rifaximin and conventional oral therapy for the treatment of hepatic encephalopathy: A Meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28 SUPPL. 3: 625-.
- [49] Morgan MY, Morris RW. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy; a meta-analysis of randomised studies. *Gut* 2012; 61 SUPPL. 2: A203-A204.
- [50] Poole C, Conway P, Nanuwa K, i wsp. PWE-153 cost effectiveness of rifaximin-a in the reduction of recurrence of overt hepatic encephalopathy. *Gut* 2014; 63 (Supplement 1): A191-2.
- [51] Mohammad RA, Regal RE, Alaniz C. Combination therapy for the treatment and prevention of hepatic encephalopathy. *Ann Pharmacother.* 2012 Nov;46(11):1559-63.

#### **G. Publikacje wykorzystane w części opisowej**

- [52] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl), maj 2015.
- [53] Wytyczne Cochrane Collaboration, [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), maj 2015.
- [54] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, maj 2015.
- [55] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Tixteller® opracowana przez Centrum HTA w Krakowie, maj 2015.
- [56] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996; 17:1-12.
- [57] Grabowski M, Filipiak KJ. *Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi.* 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [58] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008; 336 (7651): 995-998.

- [59] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 19;328(7454):1490.
- [60] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [61] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, i wsp. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35.
- [62] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137: 885-91.
- [63] Iadevaia MD, Prete AD, Cesaro C, i wsp. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2011; 3: 109-117.
- [64] Mięgoć H, Piekarska M, Wandałowicz AD. Zastosowanie rifaksyminy w zapobieganiu i leczeniu encefalopatii wątrobowej. *Forum Zakażeń* 2013; 4(3):217-221.
- [65] Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, i wsp. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug;27(8):1329-35.
- [66] Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999; 45: 295–300.
- [67] Conn HO, Lieberthal MM. *The hepatic coma syndromes and lactulose*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979.
- [68] Pugh RN, Murray-Lyon, Dawson JL, Pietroni MC, i wsp. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60 (8): 646-9.
- [69] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, i wsp. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33(2): 464-70.
- [70] Abdullah MS. The efficacy and the immunomodulatory effect of rifaximin in prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic Egyptian patients. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26:163-9.
- [71] Qureshi MO, Shafqat F, Salih M, Khokhar N. Daily single dose rifaximin for prevention of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease. *Hepatology International* 2015 9:1 SUPPL. 1 (S325).
- [72] Further Submission NICE STA: Hepatic encephalopathy – rifaximin. Prepared by Norgine Pharmaceuticals. 26th November 2014.

## 13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller®) w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku $\geq 18$ lat.....	26
Tabela 2. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu <i>time to event</i> ) ryfaksyminy względem placebo; czas od randomizacji do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT); dane z referencji [1]. .....	31
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT); dane z referencji [1]. .....	31
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; składowe pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego – wystąpienie przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT); dane z referencji [24]. .....	32
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu <i>time to event</i> ) ryfaksyminy względem placebo; czas do wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w poszczególnych subpopulacjach pacjentów (ITT); dane z referencji [1]. .....	33
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu <i>time to event</i> ) ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w zależności od stopnia zaawansowania marskości wątroby według klasyfikacji Child-Pugh (ITT); dane z referencji [24]. .....	34
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w subpopulacji pacjentów z marskością wątroby o etiologii HCV (ITT); dane z referencji [3]. .....	34
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu <i>time to event</i> ) ryfaksyminy względem placebo; czas od randomizacji do pierwszej hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową (ITT); dane z referencji [1]. .....	35
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; hospitalizacja związana z encefalopatią wątrobową (ITT); dane z referencji [1]. .....	35
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; hospitalizacja z jakichkolwiek przyczyn (ITT); dane z referencji [24]. .....	36
Tabela 11. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu <i>time to event</i> ) ryfaksyminy względem placebo; czas do wzrostu nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna (ITT); dane z referencji [24]. .....	36
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wzrost nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna (ITT); dane z referencji [24]. .....	37
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu <i>time to event</i> ) ryfaksyminy względem placebo; czas do wzrostu nasilenia drżenia grubofalistego rąk – ang. <i>asterixis</i> (ITT); dane z referencji [24]. .....	37
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wzrost nasilenia drżenia grubofalistego rąk – ang. <i>asterixis</i> (ITT); dane z referencji [24]. .....	37
Tabela 15. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia; kwestionariusz <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i> (ITT); dane z referencji [2]. .....	38
Tabela 16. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; zmiana stężenia amoniaku we krwi żyłnej (ITT); dane z referencji [24]. .....	39
Tabela 17. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; test krytycznej częstości migotania służący do oceny funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (ITT); dane z referencji [24]. .....	39
Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT); dane z referencji [8]. .....	40
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane [raportowane u $\geq 5\%$ chorych w jednej z grup] (ITT); dane z referencji [1]. .....	44
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; najczęściej raportowane działania niepożądane w subpopulacji pacjentów z marskością wątroby o etiologii HCV (ITT); dane z referencji [3]. .....	46

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; działania niepożądane o łagodnym, umiarkowanym i dużym nasileniu (ITT); dane z referencji [24].	46
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wycofanie z dalszego udziału w badaniu ze względu na działania niepożądane (ITT); dane z referencji [4], [24].	47
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; jakiegokolwiek ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane (ITT); dane z referencji [4], [24].	47
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; ciężkie (ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane [raportowane u $\geq 2\%$ chorych w jednej z grup (nie uwzględniono encefalopatii wątrobowej)] (ITT); dane z referencji [1], [24].	48
Tabela 25. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; działania niepożądane prawdopodobnie związane z infekcjami [raportowane u $\geq 2$ chorych w jednej z grup] (ITT); dane z referencji [1].	48
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; zgon z jakichkolwiek przyczyn (ITT); dane z referencji [1], [24].	49
Tabela 27. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; zgon z jakichkolwiek przyczyn (ITT); dane z referencji [8].	50
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy; częstość występowania działań niepożądanych w badaniu RCT oraz OLM; dane z referencji [4].	51
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy; częstość występowania działań niepożądanych w badaniu RCT oraz OLM; dane z referencji [24].	51
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy; częstość występowania powikłań w przebiegu marskości wątroby w badaniu RCT oraz OLM; dane z referencji [4].	52
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy; częstość występowania działań niepożądanych w badaniu RCT oraz OLM; dane z referencji [5].	53
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy podawanej w skojarzeniu z laktulozą względem ryfaksyminy w monoterapii; częstość występowania działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym; dane z referencji [4].	54
Tabela 33. Działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących ryfaksyminę oraz z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo w badaniu RFHE3001 [12].	60
Tabela 34. Działania niepożądane, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania [12].	61
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane w populacji pacjentów z minimalną encefalopatią wątrobową (ITT); dane z referencji [14].	64
Tabela 36. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej ryfaksyminy względem placebo w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.	83
Tabela 37. Zestawienie wyników badań RCT dotyczących bezpieczeństwa stosowania ryfaksyminy względem placebo w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.	83
Tabela 38. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.	94
Tabela 39. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2015 rok).	94
Tabela 40. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2015 rok).	96
Tabela 41. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania ryfaksyminy w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.	99



Tabela 42. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. ....	101
Tabela 43. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bass i wsp., 2010 [1]. ....	104
Tabela 44. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sanyal i wsp., 2011 [2]. ....	105
Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej do badania Mullen i wsp., 2014 [4]. ....	106
Tabela 46. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bajaj i wsp., 2014 [5]. ....	107
Tabela 47. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ali i wsp., 2014 [8]. ....	108
Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do badań retrospektywnych [9], [10], [11]. ....	109
Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bajaj i wsp., 2011 [14]. ....	109
Tabela 50. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących stosowania ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. ....	110
Tabela 51. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych będących przeglądami systematycznymi z lub bez meta-analizy, włączonych do analizy klinicznej. ....	113
Tabela 52. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania RFHE3001 [1]-[3] oraz badania Ali i wsp., 2014 [8]. ....	116
Tabela 53. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania Bajaj i wsp., 2011 [14]. ....	116
Tabela 54. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badanie [5]. ....	117
Tabela 55. Ocena jakości dowodów naukowych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. ....	118
Tabela 56. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. ....	119
Tabela 57. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*. ....	119
Tabela 58. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> . ....	120
Tabela 59. Opis skali GRADE. ....	120
Tabela 60. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*. ....	120
Tabela 61. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*. ....	120
Tabela 62. Formularz ekstrakcji danych z badań. ....	121

### **Spis schematów**

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. ....	97
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. ....	98



## 14. ANEKS

### 14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [52] i *Cochrane Collaboration* [53] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [54]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (A.M., J.K.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 15.06.2015-17.05.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2015). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

#### 14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych)

oraz pierwotnych badań klinicznych.

**Tabela 38. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja; encefalopatia wątrobowa)</b>	<i>hepatic encephalopathy OR hepatic encephalopathies OR hepatoencephalopathy OR hepatogenous encephalopathy OR liver encephalopathy OR ammoniac encephalopathy OR hepatocerebral encephalopathy OR hepatocerebral disease OR hepatocerebral syndrome OR hepato cerebral disease OR portal-systemic encephalopathy OR portal systemic encephalopathy OR portosystemic encephalopathy OR portacaval encephalopathy OR portocaval encephalopathy OR hepatic coma OR hepatic stupor OR fulminant hepatic failure with cerebral edema</i>
AND	
<b>Interwencja wnioskowana (ryfaksymina)</b>	<i>rifaximin OR Tixteller OR 4-deoxy-4'-methylpyrido(1',2'-1,2)imidazo(5,4C)rifamycin OR 4 deoxy 4' methylpyrido [1', 2':1, 2] imidazo [5, 4 c] rifamycin sv OR L 105 OR L-105 OR rifaximin OR rifaxidin OR rifamycin I 105 OR I 105 (lepetit) OR Xifaxan OR Redactive OR Ionorm OR lumenax OR normix</i>
AND	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
<b>Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]</b>	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>
AND	
<b>Język</b>	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 39. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2015 rok).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
#1	<i>hepatic encephalopathy OR hepatic encephalopathies<sup>1,3</sup> hepatic AND ('encephalopathy'/exp OR encephalopathy) OR hepatic AND encephalopathies<sup>2</sup></i>	12 336	141	1 006
#2	<i>hepatoencephalopathy OR hepatogenous encephalopathy<sup>1,3</sup> 'hepatoencephalopathy'/exp OR hepatoencephalopathy OR hepatogenous AND ('encephalopathy'/exp OR encephalopathy)<sup>2</sup></i>	48	13 430	2
#3	<i>liver encephalopathy OR ammoniac encephalopathy<sup>1,3</sup> 'liver'/exp OR liver AND ('encephalopathy'/exp OR encephalopathy) OR ammoniac AND ('encephalopathy'/exp OR encephalopathy)<sup>2</sup></i>	10 316	69 437	1 094
#4	<i>hepatocerebral encephalopathy OR hepatocerebral disease OR hepatocerebral syndrome OR hepato cerebral disease<sup>1,3</sup> hepatocerebral AND ('encephalopathy'/exp OR encephalopathy) OR hepatocerebral AND ('disease'/exp OR disease) OR hepatocerebral AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR hepato AND cerebral AND ('disease'/exp OR disease)<sup>2</sup></i>	12 638	222	27

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#5	portal-systemic encephalopathy OR portal systemic encephalopathy OR portosystemic encephalopathy <sup>1,3</sup> 'portal systemic' AND ('encephalopathy'/exp OR encephalopathy) OR portal AND systemic AND ('encephalopathy'/exp OR encephalopathy) OR portosystemic AND ('encephalopathy'/exp OR encephalopathy) <sup>2</sup>	12 635	3 248	247
#6	portacaval encephalopathy OR portocaval encephalopathy <sup>1,3</sup> portacaval AND ('encephalopathy'/exp OR encephalopathy) OR portocaval AND ('encephalopathy'/exp OR encephalopathy) <sup>2</sup>	12 519	1 340	63
#7	hepatic coma OR hepatic stupor <sup>1,3</sup> hepatic AND ('coma'/exp OR coma) OR hepatic AND ('stupor'/exp OR stupor) <sup>2</sup>	13 145	105	219
#8	fulminant hepatic failure with cerebral edema <sup>1,3</sup> fulminant AND hepatic AND failure AND with AND cerebral AND ('edema'/exp OR edema) <sup>2</sup>	12 365	191	8
#9	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8</b>	<b>15 510</b>	<b>72 932</b>	<b>1 387</b>
<b>Interwencja wnioskowana – ryfaksymina</b>				
#10	rifaximin <sup>1,3</sup> 'rifaximin'/exp OR rifaximin <sup>2</sup>	764	2 796	211
#11	Tixteller <sup>1,2,3</sup>	1	1	0
#12	4-deoxy-4'-methylpyrido(1',2'-1,2)imidazo(5,4C)rifamycin <sup>1,3</sup>	0	-	0
#13	4 deoxy 4' methylpyrido [1', 2':1, 2] imidazo [5, 4 c] rifamycin sv <sup>1,3</sup>	2	-	-
#14	rifaxamin OR rifaxidin <sup>1,3</sup> 'rifaxamin'/exp OR rifaxamin OR 'rifaxidin'/exp OR rifaxidin <sup>2</sup>	2	2 749	0
#15	L 105 OR L-105 <sup>1,3</sup> I AND 105 OR 'I 105' <sup>2</sup>	842	79 237	3 630
#16	rifamycin I 105 OR I 105 (lepetit) <sup>1,3</sup> 'rifamycin'/exp OR rifamycin AND I AND 105 OR I AND 105 AND lepetit <sup>2</sup>	1	9	7
#17	Xifaxan OR Redactive <sup>1,3</sup> 'xifaxan'/exp OR xifaxan OR redactive <sup>2</sup>	764	2 750	2
#18	flonorm OR lumenax OR normix <sup>1,3</sup> 'flonorm'/exp OR flonorm OR 'lumenax'/exp OR lumenax OR 'normix'/exp OR normix <sup>2</sup>	4	2 751	0
#19	<b>#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18<sup>1</sup> #10 OR #11 OR #12 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18<sup>3</sup> #10 OR #11 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18<sup>2</sup></b>	<b>846</b>	<b>81 915</b>	<b>3 835</b>
<b>Problem zdrowotny + interwencja wnioskowana (opracowania wtórne)</b>				
#20	<b>#9 AND #19</b>	<b>195</b>	<b>1 005</b>	<b>164</b>
#21	<b>#20*</b>	<b>68</b>	<b>37</b>	<b>84</b>
#22	<b>#21^</b>	<b>65</b>	<b>37</b>	<b>-</b>
<b>Problem zdrowotny + interwencja wnioskowana (badania pierwotne)</b>				
#23	<b>#9 AND #19</b>	<b>195</b>	<b>1 005</b>	<b>164</b>
#24	<b>#23**</b>	<b>42</b>	<b>87</b>	<b>73</b>
#25	<b>#24^</b>	<b>41</b>	<b>86</b>	<b>-</b>

\* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; \*\* zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; ^ publikacje w językach: English, German, French, Polish; # Word variations have been searched.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, randomizowane badania kliniczne oraz badania bez grupy kontrolnej dotyczące oceny efektów klinicznych ryfaksyminy stosowanej w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.

### 14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 40. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2015 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	2
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	10
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	2
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	6
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	5
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>rifaximin</i>	1
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	10
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	5
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>rifaximin</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>rifaximin</i>	0
<i>Trip Database</i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	140
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	ryfaksymina	0
<i>U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a></i>	#1	<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>	25

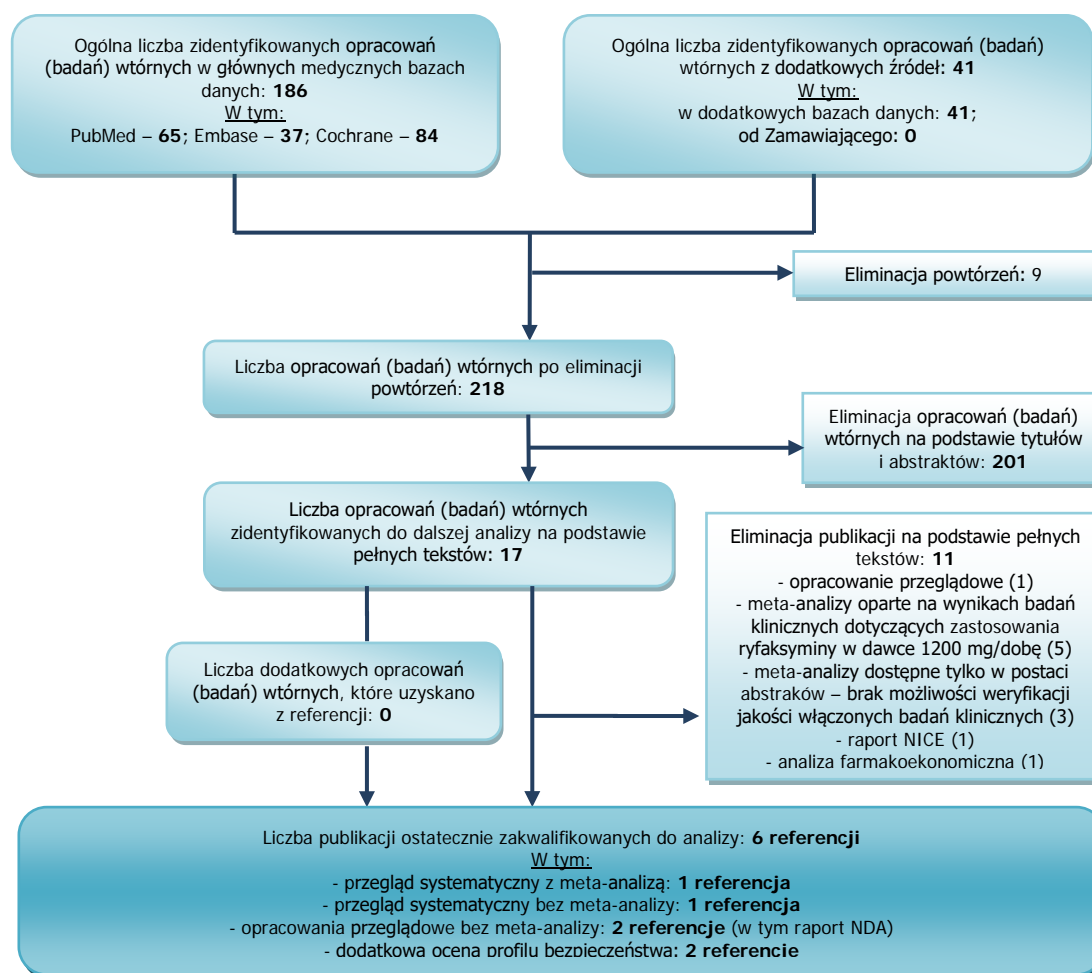
**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do dodatkowej oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w analizowanym wskazaniu.

### 14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkadziesiąt publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej ryfaksyminy w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*,

*Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

### Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



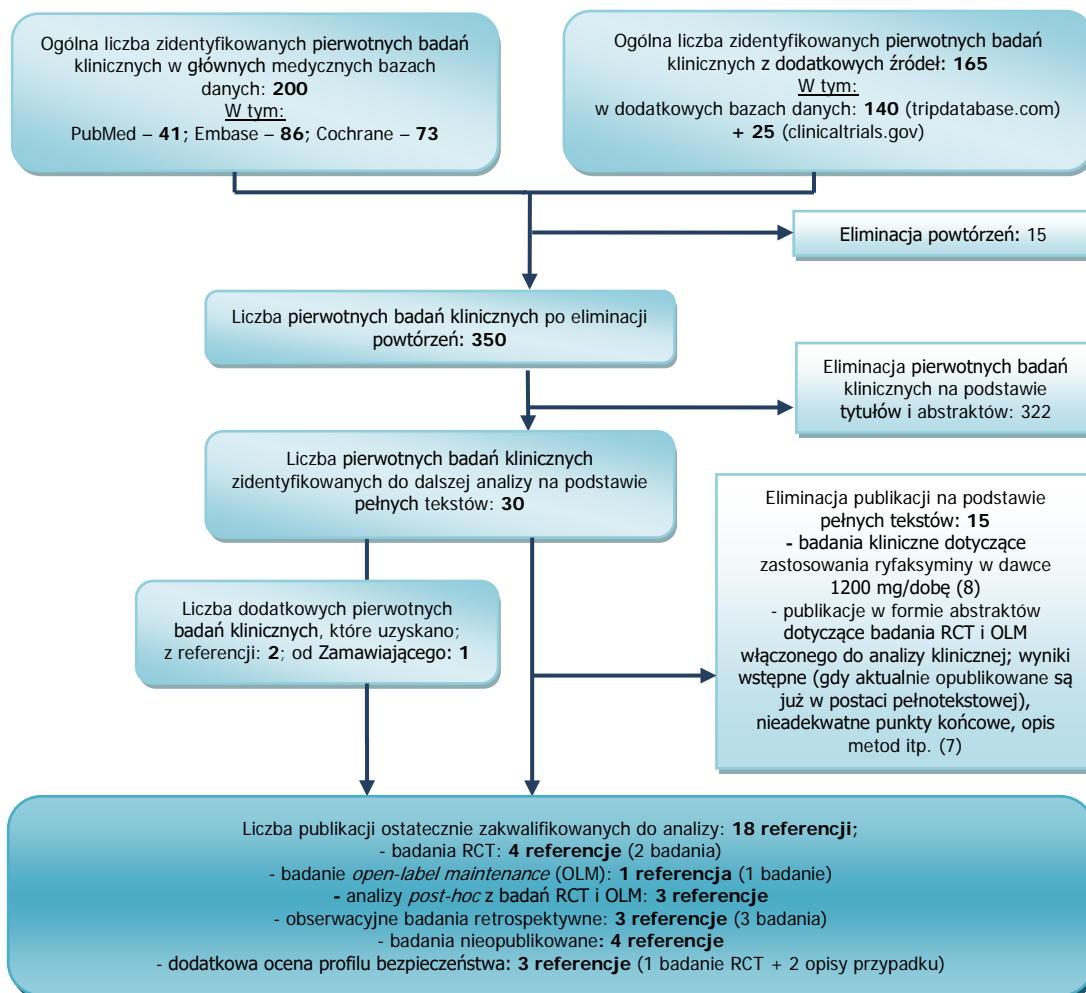
**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 1 przegląd systematyczny z meta-analizą [21],
- 1 przegląd systematyczny bez meta-analizy [22],
- 1 opracowanie przeglądowe [23],
- 1 raport NDA (ang. *New Drug Application*) [24],

- 2 publikacje zakwalifikowane do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy: [12] (EMA, ChPL), [13] (FDA).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (oceniających technologie wnioskowaną w danym wskazaniu) w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



**Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne opisane w 4 publikacjach: badanie RCT [1], [2] (publikacje pełnotekstowe), [3] (abstrakt) oraz badanie RCT [8] (publikacja pełnotekstowa),
- 1 badanie typu *open-label maintenance* bez grupy kontrolnej [4] (publikacja pełnotekstowa),
- 3 publikacje zawierające wyniki analiz *post-hoc* na podstawie wyników badania RCT i OLM [5] (publikacja pełnotekstowa), [6], [7] (abstrakty),
- 3 retrospektywne badania obserwacyjne [9], [10], [11] (dostępne tylko w postaci abstraktów),



- 1 badanie RCT uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa [14] (publikacja pełnotekstowa) oraz 2 opisy przypadku [15], [16] (abstrakty),
- 4 badania nieopublikowane [17], [18], [19], [20].

#### 14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller®) w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, z wyjątkiem:

- badań klinicznych dotyczących leczenia objawów jawnej encefalopatii wątrobowej,
- badań klinicznych, w których ryfaksyminę stosowano w dawce 1200 mg/dobę,
- badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne ryfaksyminy względem komparatora innego niż zdefiniowany w dokumencie APD (placebo/ brak interwencji),
- badań dotyczących zastosowania ryfaksyminy u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat,
- opracowań przeglądowych (nie będących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą), farmakoekonomicznych i oceniających efektywność kosztową (a także jakichkolwiek badań wtórnych, w których uwzględniono pierwotne badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej),
- badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

**Tabela 41. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania ryfaksyminy w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowanie przeglądowe zawierające także informacje o wynikach badania RFHE3001 oraz RFHE3002	Rivkin 2011 [25]
Opracowania (badania) wtórne, w których uwzględniono badania kliniczne dotyczące zastosowania ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę.	Eltawil 2012 [27], Jiang 2008 [28], Wu 2013 [29], Zhu 2015 [30], Lawrence 2008 [31]
Opracowanie wtórne oparte na przeglądzie systematycznym; wyniki badania RFHE3001 przedstawiono bardzo skrótowo bez syntezy ilościowej	Mohammad 2012 [51]
Badania kliniczne dotyczące zastosowania ryfaksyminy w dawce 1200 mg/dobę	Irimia 2012 [32], Maharshi 2015 [33], Sharma 2013 [34], Vlachogiannakos 2013 [35], Neff 2006 [36], Leevy 2007 [37], Riggio 2005 [38], Neff 2013 [39]
Publikacje w formie abstraktów dotyczące badania RCT i OLM włączonego do analizy klinicznej; wyniki wstępne (gdy aktualnie opublikowan już w postaci pełnotekstowej), nieadekwatne punkty końcowe, opis metod itp.	Hassanein 2013 [40], Mullen 2009 [41], Sanyal 2009 [42], Poordad 2009 [43], Mullen 2011 [44], Brown 2009 [45], Butterworth 2012 [46]
Abstrakty opracowań wtórnych będących meta-analizami; brak możliwości weryfikacji włączonych badań tj. zastosowanych dawek ryfaksyminy	Kimer 2013 [47], Malijan 2013 [48], Morgan 2012 [49]
Abstrakt dotyczący analizy farmakoekonomicznej	Poole 2014 [50]
Raport oceniający NICE	NICE technology appraisal guidance 2015 [26]



---

### **14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [55].

#### 14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 42. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Randomizowane badania kliniczne; ryfaksymina vs placebo (ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa)</b>					
<b>Badanie o akronimie RFHE3001 (Bass i wsp., 2010) [11]-[3]</b>	<p>Wieloośrodkowe (70 ośrodków klinicznych w USA, Kanadzie i Rosji), randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup>, <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: 5 grudnia 2005 – 15 sierpień 2008.</p> <p>Sponsor: Salix Pharmaceuticals. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z marskością wątroby i co najmniej 2 epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie ostatnich 6 miesięcy.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ryfaksymina 550 mg/2xdobę, n=140 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, n=159 (populacja analizowana).</p> <p>91,4% chorych w grupie badanej oraz 91,2% chorych w grupie kontrolnej stosowało jednocześnie laktulozę.</p> <p>Okres leczenia/ obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>- czas do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <p>- czas do hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową, - czas do wzrostu nasilenia objawów HE w skali Conna, - czas do wzrostu nasilenia ang. <i>asterixis</i>, - zmiany stężenia amoniaku we krwi żyłnej, - jakość życia, - analiza bezpieczeństwa.</p>	<p>Z grupy 140 pacjentów otrzymujących ryfaksyminę, leczenia nie ukończyło 52 chorych.</p> <p>Z grupy 159 pacjentów otrzymujących placebo, leczenia nie ukończyło 93 chorych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- co najmniej 2 epizody jawnej encefalopatii wątrobowej (<math>\geq 2</math> punkty w skali Conna) w przebiegu marskości wątroby w czasie ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- udokumentowana remisja w momencie rozpoczęcia badania (0 lub 1 punkt w skali Conna),</li> <li>- stopień zaawansowania choroby wątroby <math>\leq 25</math> punktów w skali MELD.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oczekiwanie na przeszczep wątroby w okresie 1 miesiąca po badaniu przesiewowym do próby klinicznej,</li> <li>- rozpoznanie czynników wywołujących epizody HE (w tym: krwawienia z przewodu pokarmowego, przebyty zabieg TIPSS w czasie ostatnich 3 miesięcy),</li> <li>- przewlekła niewydolność nerek (poziom kreatyniny <math>&gt;2,0</math> mg/dl),</li> <li>- niewydolność oddechowca,</li> <li>- niedokrwistość (poziom hemoglobiny <math>&lt;8</math> g/dl),</li> <li>- zaburzenia równowagi elektrolitowej (stężenie sodu <math>&lt;125</math> mmol/l, stężenie wapnia <math>&gt;10</math> mg/dl lub stężenie potasu <math>&lt;2,5</math> mmol/l),</li> <li>- współistniejące infekcje,</li> <li>- aktywne, bakteryjne zapalenie otrzewnej.</li> </ul>
<b>Badanie Ali i wsp., 2014 [8]</b>	<p>Jednoośrodkowe (ośrodek kliniczny w Lahore, Pakistan), randomizowane badanie z grupą kontrolną, z potrójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA<sup>^</sup>, <i>superiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: październik 2012 – kwiecień 2013.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p>	<p>Pacjenci z marskością wątroby o jakiegokolwiek etiologii i co najmniej 2 epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie ostatnich 6 miesięcy.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ryfaksymina 550 mg/2xdobę, n=63 (populacja analizowana).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, n=63 (populacja analizowana).</p> <p>Wszyscy pacjenci w grupie badanej oraz grupie kontrolnej otrzymywali</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>- wystąpienie przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <p>- brak epizodu HE na tle nadciśnienia wrotnego, - analiza bezpieczeństwa.</p>	<p>Z okresu obserwacji utracono 1 pacjenta z każdej z grup.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- marskość wątroby o jakiegokolwiek etiologii,</li> <li>- co najmniej 2 epizody jawnej encefalopatii wątrobowej (<math>\geq 2</math> punkty w skali Conna) w przebiegu marskości wątroby w czasie ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>- stopień zaawansowania choroby wątroby <math>\leq 25</math> punktów w skali MELD.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na ryfamycynę i jej pochodne,</li> <li>- stężenie wapnia w surowicy <math>&gt;10</math> mg/dl,</li> <li>- rak wątrobowo-komórkowy,</li> <li>- przewlekła niewydolność nerek,</li> <li>- niewydolność oddechowca,</li> </ul>

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: średnia.	jednocześnie laktulozę.  Okres leczenia/ obserwacji: 6 miesięcy.			- zaburzenia układu sercowo-naczyniowego. <b>Pacjenci przyjęci do szpitala z epizodem HE wywołanym:</b> bakteryjnym zapaleniem otrzewnej, obniżeniem stężenia potasu we krwi <2,5 mmol/l, współistniejącą infekcją, krwawieniem z przewodu pokarmowego, zaparciem lub zaburzeniem równowagi elektrolitowej z powodu stosowania leków moczopędnych <b>byli włączeni do badania pod warunkiem wcześniejszego wyleczenia ww. zaburzeń.</b>
<b>Meta-analiza badań [1]-[3] i [8]</b>	Ze względu na różnice odnośnie definicji wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w badaniach [1]-[3] oraz [8] oraz brak innych „wspólnych” punktów końcowych zdecydowano o nie przeprowadzaniu agregacji wyników ww. badań. Ponadto, autorzy badania [8] wskazali na dodatkowe różnice pomiędzy badaniem [1]-[3] przeprowadzonym w krajach zachodnich, a badaniem [8] przeprowadzonym w Pakistanie w odniesieniu do etiologii marskości wątroby, a także rodzaju bakteryjnej flory jelitowej pacjentów, co mogło rzutować na obserwowane wyniki. Przeprowadzenie meta-analizy wyników z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy nie było możliwe ze względu na brak wystarczająco szczegółowych danych liczbowych w publikacji [8].				
<b>Randomizowane badania kliniczne; ryfaksymina vs placebo (ocena profilu bezpieczeństwa)</b>					
<b>Bajaj i wsp., 2011 [14]</b>	Dwuośrodkowe (ośrodki kliniczne w Wisconsin, USA), randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA^  Czas trwania badania: październik 2007 – luty 2010.  Sponsor: grant MO1-RR00058, National Institutes of Health, Salix Pharmaceuticals. Badanie opublikowane.  Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A); jakość wyników: wysoka.	Pacjenci z marskością wątroby oraz upośledzeniem funkcji poznawczych wskazującym na subkliniczną (minimalną) postać encefalopatii wątrobowej.  <u>Grupa badana:</u> ryfaksymina 550 mg/ 2xdobę, n=21 (populacja analizowana).  <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, n=21 (populacja analizowana).  Okres leczenia/ obserwacji: 8 tygodni.	<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b> - wpływ choroby na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi (analiza m.in. czasu reakcji, zaburzeń uwagi oraz koordynacji ruchowej).  <b>Drugorzędowe punkty końcowe</b> - analiza bezpieczeństwa, - stopień upośledzenia funkcji poznawczych, - stopień nasilenia marskości wątroby, - jakość życia, - stężenie mediatorów stanu zapalnego.	1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu.	<b>Kryteria włączenia:</b> - brak epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie, - brak leczenia za pomocą preparatów psychoaktywnych za wyjątkiem stałych dawek inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, - aktywni kierowcy pojazdów samochodowych. <b>Kryteria wykluczenia:</b> - wcześniejszy epizod jawnej encefalopatii wątrobowej, - nadużywanie alkoholu lub niedozwolonych leków w czasie poprzednich 6 miesięcy, - brak aktualnej aktywności w zakresie kierowania samochodem, - zbyt duże upośledzenie funkcji umysłowych wykazane w odpowiednim teście, - równoczesne stosowanie innych antybiotyków, - nadwrażliwość na ryfaksyminę, ryfamycynę lub ryfampicynę.
<b>Nierandomizowane badania kliniczne; ryfaksymina</b>					
<b>Badanie o akronimie RFHE3002 (Mullen i wsp., 2014) [4]</b>	Wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej oraz bez zamaskowania, <i>open-label maintenance</i> , typ IVC^  Czas trwania badania: marzec 2007 – grudzień 2010.  Sponsor: Salix Pharmaceuticals, Inc. Badanie opublikowane.	Pacjenci w wieku ≥18 lat z marskością wątroby i co najmniej 2 epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie ostatnich 6 miesięcy.  <u>Grupa badana:</u> ryfaksymina 550 mg/ 2xdobę, n=322, w tym: 152 pacjentów z badania [1]-[3] oraz 170 nowych pacjentów (populacja analizowana).	- profil bezpieczeństwa, - częstość hospitalizacji związanych z wystąpieniem epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, - częstość hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn, - przeżywalność.	Badania nie ukończyło łącznie 168 pacjentów (w tym: 132 chorych z kohorty stosującej ryfaksyminę po raz pierwszy oraz 36 pacjentów, którzy kontynuowali	<b>Kryteria włączenia:</b> - wiek ≥ 18 lat, - co najmniej 2 epizody jawnej encefalopatii wątrobowej (≥2 punkty w skali Conna) w przebiegu marskości wątroby w czasie ostatnich 12 miesięcy, - udokumentowana remisja w momencie rozpoczęcia badania (<2 punkty w skali Conna), - pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu RCT o akronimie RFHE3001,



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość wyników: wysoka.	Równoczesne stosowanie laktulozy było dozwolone (opcjonalne).  Okres leczenia/ obserwacji: 24 miesiące.		stosowanie leku z badania RCT).	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - nadwrażliwość na ryfaksyminę lub pochodne ryfamycyny, - niewydolność nerek (poziom kreatyniny >2,0 mg/dl), - ciężka niedokrwistość (poziom hemoglobiny <8 g/dl), - istotna klinicznie hipowolemia lub zaburzenia równowagi elektrolitowej (stężenie sodu <125 mmol/l, stężenie wapnia >10 mg/dl lub stężenie potasu <2,5 mmol/l), - obstrukcje jelit, - aktywne choroby zapalne w obrębie narządów miednicy, - rozpoznanie nosicielstwa HIV, - aktywna gruźlica w wywiadzie, - aktywne, bakteryjne zapalenie otrzewnej.
<b>Neff i wsp., 2012 [9] (abstrakt)</b>	Retrospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne, typ IIIC^.  Sponsor: brak danych. Badanie nieopublikowane.  Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: niemożliwe do oszacowania.  Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: niski (C); jakość wyników: niska.	Pacjenci z marskością wątroby hospitalizowani z powodu wystąpienia jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie od grudnia 2010 roku do maja 2012 roku.  <u>Kohorta badana:</u> ryfaksymina 550 mg/ 2xdobę, <u>Kohorta kontrolna 1.:</u> laktuloza 30 ml (dawka dostosowana w celu uzyskania luźnych, miękkich wypróżnień), <u>Kohorta kontrolna 2.:</u> laktuloza z ryfaksyminą (łącznie: 99 chorych).	- czas pozostawania w szpitalu z powodu jawnej encefalopatii wątrobowej, - czas do ponownej hospitalizacji.	Brak danych.	<u>Kryteria włączenia</u> - hospitalizacja z powodu epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (3 lub 4 punkty w skali Conna), <u>Kryteria wykluczenia:</u> - infekcje, - niewydolność nerek, - krwawienia z przewodu pokarmowego, - niestosowanie się do zaleceń lekarskich.
<b>Neff i wsp., 2012 [10] (abstrakt)</b>	Retrospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne, typ IIIC^.  Sponsor: brak danych. Badanie nieopublikowane.  Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: niemożliwe do oszacowania.  Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: niski (C); jakość wyników: niska.	Pacjenci z marskością wątroby hospitalizowani z powodu wystąpienia jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie od grudnia 2010 roku do maja 2012 roku.  <u>Kohorta badana:</u> ryfaksymina 550 mg/ 2xdobę, <u>Kohorta kontrolna 1.:</u> laktuloza 30-120 ml (dawka dostosowana w celu uzyskania 2-3 luźnych, miękkich wypróżnień/ dobę), <u>Kohorta kontrolna 2.:</u> laktuloza z ryfaksyminą (łącznie: 87 chorych).	- częstość ponownych hospitalizacji z powodu jawnej encefalopatii wątrobowej, - czas do ponownej hospitalizacji, - koszty leczenia.	Brak danych.	<u>Kryteria włączenia</u> - hospitalizacja z powodu epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - infekcje, - niewydolność nerek, - krwawienia z przewodu pokarmowego, - niestosowanie się do zaleceń lekarskich.
<b>Preedy i wsp., 2014 [11] (abstrakt)</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typ IVC^.  Sponsor: brak danych.	Pacjenci z marskością wątroby o różnej etiologii oraz przewlekłą encefalopatią wątrobową, hospitalizowani z powodu wystąpienia jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie od maja 2010 roku	- częstość ponownych hospitalizacji z powodu epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, - czas pozostawania w	Do końca listopada 2012 roku, 12-miesięcznego okresu leczenia nie ukończyło 74%	<u>Kryteria włączenia</u> - brak danych, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie nieopublikowane. Ocena w skali Jadad/NOS: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: niski (C); jakość wyników: niska.	do listopada 2012 roku.  Kohorta badana: ryfaksymina 550 mg/ 2xdobę, n=42.  Badania wykonywano 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii ryfaksyminą oraz 3., 6. oraz 12 miesięcy później.	szpitalu, - zmiany parametrów prognostycznych (w skali MELD, Child-Pugh), - przeżywalność, - koszty leczenia.	chorych.	

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Tabela 43. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bass i wsp., 2010 [1].

	Grupa badana Ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna Placebo N=159
<b>Wiek (średnia, SD [lata])</b>	55,5 ( 9,6)	56,8 (9,2)
<b>Grupa wiekowa &lt;65 lat (n, %)</b>	113 (80,7%)	128 (80,5%)
<b>Grupa wiekowa ≥65 lat (n, %)</b>	27 (19,3%)	31 (19,5%)
<b>Płeć męska (n, %)</b>	75 (53,6%)	107 (67,3%)
<b>Amerykańscy Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski (n, %)</b>	5 (3,6%)	3 (1,9%)
<b>Rasa azjatycka (n, %)</b>	4 (2,9%)	8 (5,0%)
<b>Rasa czarna (n, %)</b>	7 (5,0%)	5 (3,1%)
<b>Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub wysp pacyficznych (n, %)</b>	2 (1,4%)	1 (0,6%)
<b>Rasa biała (n, %)</b>	118 (84,3%)	139 (87,4%)
<b>Rasa inna (n, %)</b>	3 (2,1%)	3 (1,9%)
<b>Czas trwania aktualnej remisji (średnia, SD [dni])</b>	68,8 (47,7)	73,1 (51,3)
<b>Stosowanie laktulozy w momencie rozpoczęcia badania (n, %)</b>	128 (91,4%)	145 (91,2%)
<b>Czas od pierwszego rozpoznania zaawansowanej choroby wątroby (średnia, SD [miesiące])</b>	51,2 (49,2)	60,5 (64,9)
<b>Liczba epizodów HE w czasie ostatnich 6 miesięcy (n, %)</b>		
2	97 (69,3%)	111 (69,8%)
>2	43 (30,7%)	47 (29,6%)
brak danych	0 (0,0%)	1 (0,6)
<b>Stopień nasilenia objawów według Conna w czasie ostatniego epizodu HE (przed włączeniem do badania) (n, %)</b>		

Produkt leczniczy Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowany w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



1	1 (0,7%)	2 (1,3%)
2	115 (82,1%)	130 (81,8%)
3 lub 4	23 (16,4%)	26 (16,4%)
brak danych	1 (0,7%)	1 (0,6%)
<b>Stopień zaawansowania/ nasilenia choroby wątroby w skali MELD (n, %)</b>		
≤10	34 (24,3%)	48 (30,2%)
11-18	94 (67,1%)	96 (60,4%)
19-24	12 (8,6%)	14 (8,8%)
brak danych	0 (0,0%)	1 (0,6%)
<b>Inne leki stosowane w czasie trwania badania (n, %)</b>		
Laktuloza	128 (91,4%)	145 (91,2%)
Spirolakton	100 (71,4%)	100 (62,9%)
Furosemid	84 (60,0%)	94 (59,1%)
Propranolol	35 (25,0%)	35 (22,0%)
Omeprazol	29 (20,7%)	35 (22,0%)
Pantoprazol	25 (17,9%)	27 (17,0%)
Ursodiol	22 (15,7%)	22 (13,8%)
Multiwitaminy	21 (15,0%)	23 (14,5%)
Kwas foliowy	20 (14,3%)	9 (5,7%)
Esomeprazol	20 (14,3%)	22 (13,8%)
Nadolol	16 (11,4%)	19 (11,9%)
Acetaminofen	14 (10,0%)	20 (12,6%)
Insulina glargina	12 (8,6%)	16 (10,1%)

Tabela 44. Charakterystyka populacji włączonej do badania Sanyal i wsp., 2011 [2].

	Grupa badana Ryfaksymina N=101	Grupa kontrolna Placebo N=118
<b>Wiek (średnia, SD [lata])</b>	56,4 (9,1)	57,8 (8,6)
<b>Grupa wiekowa &lt;65 lat (n, %)</b>	80 (79%)	91 (77%)
<b>Grupa wiekowa ≥65 lat (n, %)</b>	21 (21%)	27 (23%)
<b>Płeć męska (n, %)</b>	62 (61%)	82 (69%)
<b>Rasa biała (n, %)</b>	79 (78%)	99 (84%)
<b>Rasa inna niż biała (n, %)</b>	21 (21%)	19 (16%)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



<b>Czas trwania aktualnej remisji (średnia, SD [dni])</b>	68,9 (50,6)	70,1 (51,6)
<b>Czas trwania zaawansowanej choroby wątroby (średnia, SD [miesiące])</b>	59,2 (54,1)	68,5 (71,2)
<b>Średni stopień zaawansowania choroby wątroby w skali MELD [<math>\pm</math> SD]</b>	13,9 (3,3)	13,7 (3,7)
<b>Liczba epizodów HE w czasie ostatnich 6 miesięcy (n, %)</b>		
2	62 (61%)	73 (62%)
>2	39 (39%)	44 (37%)
brak danych	0 (0,0%)	1 (1%)
<b>Stopień nasilenia objawów według Conna w czasie ostatniego epizodu HE (przed włączeniem do badania) (n, %)</b>		
1	1 (1%)	2 (2%)
2	76 (75%)	90 (76%)
3	20 (20%)	23 (19%)
4	3 (3%)	2 (2%)
brak danych	1 (1%)	1 (1%)
<b>Wyniki badania kwestionariuszowego CLDQ (ang. <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i>) (średnia liczba punktów, SD)</b>		
zmęczenie	3,3 (1,3)	3,3 (1,4)
objawy ze strony brzucha	4,6 (1,5)	4,6 (1,6)
objawy ogólnoustojowe	4,5 (1,3)	4,6 (1,4)
aktywność	4,1 (1,5)	4,1 (1,5)
funkcjonowanie emocjonalne	4,4 (1,3)	4,4 (1,3)
martwienie się, niepokój	3,7 (1,7)	4,0 (1,5)
łącznie	4,1 (1,2)	4,2 (1,2)

Tabela 45. Charakterystyka populacji włączonej do badania Mullen i wsp., 2014 [4].

Cecha	Historyczna grupa badana Ryfaksymina N=140	Historyczna grupa kontrolna Placebo N=159	Nowa grupa badana Ryfaksymina N=252	Grupa chorych stosująca ryfaksyminę – łącznie N=392
<b>Wiek (średnia, SD [lata])</b>	55,5 (9,57)	56,8 (9,18)	57,5 (8,93)	56,8 (9,21)
<b>Grupa wiekowa &lt;65 lat (n, %)</b>	113 (80,71%)	128 (80,50%)	197 (78,17%)	310 (79,08%)
<b>Płeć męska (n, %)</b>	75 (53,57%)	107 (67,30%)	158 (62,70%)	233 (59,44%)
<b>Płeć żeńska (n, %)</b>	65 (46,43%)	52 (32,70%)	94 (37,30%)	159 (40,56%)
<b>Rasa biała (n, %)</b>	118 (84,29%)	139 (87,42%)	233 (92,46%)	351 (89,54%)
<b>Rasa czarna (n, %)</b>	7 (5,00%)	5 (3,14%)	10 (3,97%)	17 (4,34%)
<b>Rasa inna/ brak danych (n, %)</b>	15 (10,71)	15 (9,43%)	9 (3,57%)	24 (6,12%)



Produkt leczniczy Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowany w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<b>Czas trwania aktualnej remisji (średnia, SD [dni])</b>	68,8 (47,68)	73,1 (51,33)	111,1 (108,63)	95,9 (93,73)
<b>Czas od pierwszego rozpoznania zaawansowanej choroby wątroby [<math>\pm</math> (średnia, SD [miesiące])]</b>	51,22 (49,17)	60,51 (64,89)	74,91 (83,49)	66,45 (73,92)
<b>Czas od pierwszego rozpoznania encefalopatii wątrobowej (średnia, SD [miesiące])</b>	20,84 (23,13)	21,85 (26,41)	20,02 (25,26)	20,31 (24,50)
<b>Średni stopień zaawansowania choroby wątroby w skali MELD [<math>\pm</math> SD]</b>	13,1 (3,64)	12,7 (3,94)	12,6 (4,11)	12,8 (3,95)
<b>Stopień zaawansowania/ nasilenia choroby wątroby w skali MELD (n, %)</b>				
<b><math>\leq 10</math></b>	34 (24,29%)	48 (30,19%)	88 (34,92%)	122 (31,12%)
<b>11-18</b>	94 (67,14%)	96 (60,38%)	137 (54,37%)	231 (58,93%)
<b>19-24</b>	12 (8,57%)	14 (8,81%)	23 (9,13%)	35 (8,93%)
<b>Stopień nasilenia objawów według Conna (n, %)</b>				
<b>0</b>	93 (66,43%)	107 (67,30%)	157 (62,30%)	250 (63,78%)
<b>1</b>	47 (33,57%)	52 (32,70%)	83 (32,94%)	130 (33,16%)
<b><math>\geq 2</math></b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (4,76%)	12 (3,06%)
<b>Nasilenie drżenia grubofalowego rąk [asterixis] (n, %)</b>				
<b>0</b>	96 (68,57%)	108 (67,92%)	172 (68,25%)	268 (68,37%)
<b>1</b>	41 (29,29%)	45 (28,30%)	64 (25,40%)	105 (26,79%)
<b><math>\geq 2</math></b>	3 (2,14%)	6 (3,77%)	16 (6,35%)	19 (4,85%)
<b>Stopień upośledzenia nerek – klirens kreatyniny (n, %)</b>				
<b><math>\geq 1,5</math> ULN</b>	4 (2,86%)	3 (1,89%)	5 (1,98%)	9 (2,30%)
<b><math>\leq 1,5</math> ULN</b>	136 (97,14%)	156 (98,11%)	245 (97,22%)	381 (97,19%)

Tabela 46. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bajaj i wsp., 2014 [5].

Cecha	Grupa otrzymująca placebo w ramach badania RCT [1] N=82	Grupa otrzymująca placebo w badaniu RCT [1], a następnie otrzymująca ryfaksyminę w ramach badania <i>open-label maintenance</i> [4] N=82
<b>Wiek (średnia, SD [lata])</b>	-	55,8 (9,2)
<b>Płeć męska (%)</b>	-	62,2%
<b>Rasa biała (%)</b>	-	90,2%
<b>Czas trwania aktualnej remisji (średnia, SD [dni])</b>	72,7 (50,5)	156,6 (125,6)
<b>Średni stopień zaawansowania choroby wątroby w skali MELD [<math>\pm</math> SD]</b>	12,1 (3,8)	12,1 (3,9)
<b>Stopień zaawansowania/ nasilenia choroby wątroby w skali MELD (n, %)</b>		
<b><math>\leq 10</math></b>	30 (36,6%)	34 (41,5%)
<b>11-18</b>	46 (56,1%)	44 (53,7%)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



≥19	6 (7,3%)	4 (4,9%)
<b>Stopień nasilenia objawów według Conna (n, %)</b>		
0	59 (72,0%)	56 (68,3%)
1	23 (28,0%)	19 (23,2%)
2	0 (0,0%)	7 (8,5%)
<b>Nasilenie drżenia grubofalistego rąk [asterixis] (n, %)</b>		
0	59 (72,0%)	60 (73,2%)
1	19 (23,2%)	15 (18,3%)
≥2	4 (4,9%)	7 (5,4%)

Tabela 47. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ali i wsp., 2014 [8].

Cecha	Grupa badana Ryfaksymina N=63	Grupa kontrolna Placebo N=63
<b>Wiek (średnia, SD [lata])</b>	42,87 (4,54)	40,21 (2,33)
<b>Grupa wiekowa &lt;65 lat (n)</b>	53	48
<b>Grupa wiekowa ≥65 lat (n)</b>	10	15
<b>Płeć żeńska (n, %)</b>	32 (50,79%)	34 (53,97%)
<b>Płeć męska (n, %)</b>	31 (49,21%)	29 (46,03%)
<b>Liczba epizodów HE w czasie ostatnich 6 miesięcy (n, %)</b>		
2	30 (47,62%)	25 (39,68)
>2	33 (52,38%)	38 (60,32%)
<b>Stopień zaawansowania/ nasilenia choroby wątroby w skali MELD (n, %)</b>		
≤10	2 (3,17%)	5 (7,94%)
11-20	34 (53,97%)	35 (55,55%)
21-25	27 (42,86%)	23 (36,51%)
<b>Średni stopień zaawansowania choroby wątroby w skali MELD [± SD]</b>	15,45 (3,45)	16,34 (2,87)
<b>Etiologia marskości wątroby (n, %)</b>		
<b>Zapalenie wątroby typu C</b>	54 (85,71%)	50 (79,37%)
<b>Zapalenie wątroby typu B</b>	6 (9,52%)	10 (15,87%)
<b>Alkoholizm</b>	2 (3,17%)	2 (3,17%)
<b>Inna</b>	1 (1,59%)	1 (1,59%)

Produkt leczniczy Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowany w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 48. Charakterystyka populacji włączonej do badań retrospektywnych [9], [10], [11].

Cecha	Badanie Neff i wsp., 2012 [9]	Badanie Neff i wsp., 2012 [10]	Badanie Preedy i wsp., 2014 [11]
Liczba pacjentów, N	99	87	42
Wiek (zakres lub średnia [lata])	19-62	32-68	59,6 (35-81)
Płeć męska/ płeć żeńska (n)	61/38	51/36	26/16
Rasa kaukaska	71%	66%	-
Stopień zaawansowania choroby wątroby w skali MELD [średnia, zakres]	14,5	11,5 (6-18)	-

Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania Bajaj i wsp., 2011 [14].

Cecha	Grupa badana Ryfaksymina N=21	Grupa kontrolna Placebo N=21
Wiek (średnia, SD [lata])	55 (5)	57 (5)
Marskość wątroby o etiologii alkoholowej (n, %)	5 (21%)	3 (14%)
Stopień zaawansowania choroby wątroby w skali MELD [mediana]	9	9
Klasyfikacja Child-Pugh (A/B/C) [liczba pacjentów]	19/2/0	17/4/0
Stężenie amoniaku we krwi żyłnej (średnia, SD)	49 (28)	43 (20)
Czas bycia aktywnym kierowcą (średnia, SD [lata])	34 (10)	35 (12)

## 14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania strony internetowej rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 4 badania nieopublikowane (zakończone, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczące:

- oceny efektów klinicznych stosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę w skojarzeniu z laktulozą w bezpośrednim porównaniu do samej ryfaksyminy u pacjentów z nawrotami jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie [17],
- oceny efektów klinicznych stosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę w bezpośrednim porównaniu z placebo u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i jawną encefalopatią wątrobową [18],
- oceny wpływu terapii ryfaksyminą w dawce 550 mg/2xdobę w bezpośrednim porównaniu z placebo na zmniejszenie nasilenia ogólnoustrojowego stanu zapalnego i dysfunkcji neutrofilów u pacjentów z marskością wątroby oraz przewlekłą encefalopatią wątrobową [19],
- oceny efektów klinicznych stosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę w bezpośrednim porównaniu z laktulozą u hospitalizowanych pacjentów z marskością wątroby i niewydolnością nerek [20].

Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego zawierającego ryfaksyminę w dawce 550 mg, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 50. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących stosowania ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.**

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[17]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01842581.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of Rifaximin 550 Mg With And Without Lactulose In Subjects With A History</p>	Badanie interwencyjne, randomizowane, z równoległą grupą kontrolną, bez zamaskowania.	Badanie zostało zakończone (maj 2015).	<p>- mężczyźni i kobiety (niebędące w ciąży i nie karmiące) w wieku <math>\geq 18</math> lat,</p> <p>- remisja udokumentowanej jawnej encefalopatii wątrobowej,</p> <p>- co najmniej 1 epizod jawnej encefalopatii</p>	222	<p><u>grupa badana:</u></p> <p>ryfaksymina w dawce 550 mg 2x na dobę.</p> <p><u>grupa kontrolna:</u></p> <p>ryfaksymina w dawce</p>	styczeń 2013/ czerwiec 2014.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	Of Recurrent Overt Hepatic Encephalopathy. <u>Sponsor badania:</u> Salix Pharmaceuticals.	Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii. Cel: leczenie.		wątrobowej w przebiegu marskości wątroby w czasie ostatnich 6 miesięcy.		550 mg 2x na dobę plus laktuloza. <u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.	
[18]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01846663. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial To Evaluate The Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics Of Rifaximin 550 Mg In Subjects With Severe Hepatic Impairment And Overt Hepatic Encephalopathy. <u>Sponsor badania:</u> Salix Pharmaceuticals.	Badanie interwencyjne, randomizowane, z równoległą grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii. Cel: leczenie.	Trwa rekrutacja pacjentów (maj 2015).	- mężczyźni i kobiety (niebędące w ciąży i nie karmiące) w wieku $\geq 18$ lat, - remisja udokumentowanej jawnej encefalopatii wątrobowej, - co najmniej 1 epizod jawnej encefalopatii wątrobowej w przebiegu marskości wątroby w czasie ostatnich 6 miesięcy, - stopień zaawansowania marskości wątroby w skali MELD $\geq 19$ punktów.	100	<u>grupa badana:</u> ryfaksymina w dawce 550 mg 2x na dobę. <u>grupa kontrolna:</u> placebo 2x na dobę. <u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.	kwiecień 2013/ grudzień 2014.
[19]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02019784. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Placebo Controlled Single Centre Double Blind Randomised Trial to Investigate the Efficacy of Rifaximin Versus Placebo in Improving Systemic Inflammation and Neutrophil Malfunction in Patients With Cirrhosis and Chronic Hepatic Encephalopathy. <u>Sponsor badania:</u> King's College Hospital NHS Trust.	Badanie interwencyjne, randomizowane, z równoległą grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność terapii. Cel: badanie naukowe.	Trwa rekrutacja pacjentów (maj 2015).	- udokumentowana marskość wątroby (spełnienie 2 z 3 kryteriów rozpoznania histologicznego, biochemicznego lub/i radiologicznego wskazującego na marskość wątroby/nadciśnienie wrotne), - przewlekła, jawna encefalopatia wątrobowa ( $\geq 1$ stopnia) lub co najmniej 2 epizody jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie ostatnich 6 miesięcy.	50	<u>grupa badana:</u> ryfaksymina w dawce 550 mg 2x na dobę. <u>grupa kontrolna:</u> placebo 2x na dobę. <u>Okres leczenia:</u> 3 miesiące.	styczeń 2015/ kwiecień 2016.
[20]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02086825. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Randomized Comparison of Rifaximin Versus Lactulose in Hospitalized Cirrhotic Patients With Renal Failure. <u>Sponsor badania:</u> New York University School of Medicine.	Badanie interwencyjne, randomizowane, z równoległą grupą kontrolną, bez zamaskowania. Cel: leczenie.	Trwa rekrutacja pacjentów (maj 2015).	- wiek $\geq 18$ lat, - marskość wątroby udokumentowana w wyniku biopsji lub klinicznie/radiologicznie, - świadoma zgoda na udział w badaniu, zdolność do przekazywania informacji w trakcie leczenia (stopień HE: 0 lub 1),	70	<u>grupa badana:</u> ryfaksymina w dawce 550 mg 2x na dobę. <u>grupa kontrolna:</u> laktuloza w dawce 20 g/dobę.	październik 2010/ grudzień 2014.

14.5. Badania nieopublikowane

14.6. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				- ostra niewydolność nerek (wzrost klirensu kreatyniny o 0,5 mg/dl względem wartości podstawowych do wartości >2,0 mg/dl w czasie 3 kolejnych dni), - brak poprawy funkcjonowania nerek po odpowiednim uzupełnieniu płynów ustrojowych za pomocą soli fizjologicznej lub produktów krwi.		Okres leczenia: 14 dni.	

#### 14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 przegląd systematyczny z meta-analizą [21],
- 1 przegląd systematyczny bez meta-analizy [22],
- 1 opracowanie przeglądowe [23],
- 1 raport *New Drug Application* przedłożony do agencji FDA [24].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych o charakterze przeglądów systematycznych tj. [21], [22] została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z ww. opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2. niniejszego opracowania.

**Tabela 51. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych będących przeglądami systematycznymi z lub bez meta-analizy, włączonych do analizy klinicznej.**

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<b>Przegląd systematyczny z meta-analizą</b>				
Kimer i wsp., 2014 [21]	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ryfaksyminy względem placebo, niewchłaniających disacharydów tj. laktulozy lub laktitolu lub antybiotyków takich jak: neomycyna lub paromycyna w leczeniu oraz profilaktyce encefalopatii wątrobowej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z jawną, minimalną lub nawrotową encefalopatią wątrobową.</p> <p><u>Interwencje:</u> ryfaksymina (1200 mg lub 1100 mg/dobę); laktuloza (30 g - 90 ml/dobę), laktitol (60 g/dobę); neomycyna (3 g/dobę), paromycyna (1500 mg/dobę) lub placebo.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 5 - 180 dni.</p>	<p>Przegląd systematyczny przygotowano w oparciu o szczegółowy protokół zgodnie z wytycznymi <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and the PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyses</i>.</p> <p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>The Cochrane Library, Medline, Embase, The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register and Science Citation Index Expanded</i>. Przeprowadzono także ręczne przeszukiwanie list bibliograficznych oraz abstraktów z konferencji organizowanych przez <i>American Association for the study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL), Asian Pacific Association for the study of the Liver (APASL)</i> oraz <i>International Society for Hepatic Encephalopathies and Nitrogen Metabolism (ISHEN)</i>. Wyszukiwanie w elektronicznych bazach danych przeprowadzono w grudniu 2013 roku i zaktualizowano w dniu 1 kwietnia 2014 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne (RCT), bez względu na język publikacji, stan upublicznienia, zastosowaną dawkę ryfaksyminy lub czas trwania leczenia.</p> <p><u>Badania włączone:</u> uwzględniono 20 badań RCT, w których udział wzięło łącznie 1370 pacjentów z encefalopatią wątrobową w przebiegu marskości wątroby.</p> <p>Grupy badane otrzymywały ryfaksyminę w dawce: 1200 mg/dobę w 17 badaniach RCT oraz 1100 mg/dobę w 3 badaniach RCT. Grupy kontrolne otrzymywały: placebo w 6 badaniach RCT; niewchłaniające disacharydy tj. laktulozę lub laktitol - w 8 badaniach RCT; antybiotyki, takie jak neomycyna lub paromycyna w 6 badaniach RCT.</p>	<p><u>Zmniejszenie objawów encefalopatii wątrobowej</u> - wynik meta-analizy oszacowany metodą efektów losowych: RR=1,00; 95%CI: 1,00; 1,23; p≤0,05. - wynik meta-analizy oszacowany metodą efektów stałych: RR=1,19; 95%CI: 1,11; 1,27; p&lt;0,05.</p> <p><u>Całkowite ustąpienie objawów encefalopatii wątrobowej</u> (uwzględniono 10 badań dotyczących leczenia jawnej HE oraz 1 badanie dotyczące leczenia minimalnej HE) - wynik meta-analizy oszacowany metodą efektów losowych: RR= 1,34; 95%CI: 1,11; 1,62; p&lt;0,05.</p> <p><u>Zapobieganie nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej</u> (uwzględniono 2 badania dotyczące profilaktyki jawnej HE w wyniku marskości wątroby oraz 1 badanie dotyczące profilaktyki jawnej HE po zabiegu TIPSS) - wynik meta-analizy oszacowany metodą efektów losowych dla 2 badań przeprowadzonych wśród chorych z marskością wątroby: RR=1,36; 95%CI: 1,06; 1,65; p&lt;0,05. - wynik meta-analizy oszacowany metodą efektów losowych przy uwzględnieniu dodatkowego badania przeprowadzonego wśród chorych po zabiegu TIPSS: RR=1,24; 95% CI: 1,00; 1,53; p≤0,05.</p> <p><u>Śmiertelność</u> - wynik meta-analizy oszacowany metodą efektów losowych: RR=0,64; 95%CI: 0,43; 0,94; p&lt;0,05.</p>	<p>W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym z meta-analizą uwzględniono wszystkie badania kliniczne, które zostały włączone i opisane w niniejszej analizie klinicznej i w których oceniano ryfaksyminę w dawce 1100 mg/dobę stosowaną analizowanym wskazaniu.</p>



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>W 14 badaniach klinicznych analizowano efekty leczenia jawnej encefalopatii wątrobowej, w 4 badaniach – leczenia minimalnej encefalopatii wątrobowej, a 2 badania dotyczyły wtórnej profilaktyki epizodów jawnej HE. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto 1 dodatkowe badanie RCT dotyczące zastosowania ryfaksyminy w profilaktyce epizodów jawnej HE u chorych po przebytych zabiegu TIPSS.</p>	<p><u>Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane</u> (uwzględniono tylko 4 badania RCT) - wynik meta-analizy oszacowany metodą efektów losowych: RR=1,04; 95%CI: 0,77; 1,41; p&gt;0,05.</p>	
<b>Przegląd systematyczny bez meta-analizy</b>				
<p><b>Kimer i wsp., 2014 [22]</b></p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ryfaksyminy w leczeniu oraz profilaktyce encefalopatii wątrobowej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z jawną, minimalną lub nawrotową encefalopatią wątrobową.</p> <p><u>Interwencje:</u> ryfaksymina (1200 mg lub 1100 mg/dobę), laktuloza lub laktitol, neomycyna, paromycyna lub placebo.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 5 dni - 5 lat.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> MEDLINE<sup>®</sup>, Web of Science<sup>™</sup>, oraz Embase<sup>®</sup>. W procesie wyszukiwania badań klinicznych wykorzystano słowa kluczowe: „<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>”, „<i>rifaximin AND hepatic encephalopathy AND cost</i>” oraz „<i>long-term rifaximin AND hepatic encephalopathy</i>”. Przeprowadzono także ręczne przeszukiwanie list bibliograficznych oraz abstraktów z konferencji organizowanych przez AASLD oraz EASL w latach 2008-2013.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> randomizowane badania kliniczne oraz nierandomizowane badania prospektywne oraz retrospektywne.</p> <p><u>Badania włączone:</u> w wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych odnaleziono 15 randomizowanych badań klinicznych, 2 prospektywne i 8 retrospektywnych badań klinicznych oraz 25 przeglądów i meta-analiz. Dodatkowo, w wyniku ręcznego przeszukiwania list bibliograficznych oraz abstraktów z konferencji AASLD oraz EASL zidentyfikowano kolejnych 8 badań RCT, a także 3 prospektywne i 2 retrospektywne badania kliniczne. Łącznie 23 badania RCT zostały opublikowane w latach 1984-2013.</p> <p>W 7 badaniach RCT oceniano efekty podawania ryfaksyminy przez okres krótszy niż 7 dni. W pozostałych badaniach RCT oceniano efekty kliniczne długoterminowego zastosowania ryfaksyminy w leczeniu lub zapobieganiu epizodom jawnnej encefalopatii wątrobowej; 12 badań</p>	<p>W niniejszym przeglądzie systematycznym przedstawiono m.in. wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie RFHE3001 [1], w którym analizowano zastosowanie ryfaksyminy w dawce 550 mg/2xdobę w profilaktyce nawrotów epizodów jawnnej encefalopatii wątrobowej, a także wstępne wyniki otwartego badania typu <i>open-label maintenance</i> o akronimie RFHE3002 [4].</p> <p>Wyniki randomizowanego badania RCT o akronimie RFHE3001, wykazały, że zastosowanie ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę w istotny statystycznie sposób redukuje ryzyko wystąpienia nowego epizodu jawnnej encefalopatii wątrobowej oraz zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu HE. Długoterminowe stosowanie ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę w ramach badania otwartego [4] wskazało na zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz epizodów jawnnej encefalopatii wątrobowej w analizowanej populacji pacjentów z marskością wątroby.</p> <p>Większość przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych dotyczy zastosowania ryfaksyminy w</p>	<p>W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym bez meta-analizy uwzględniono wszystkie badania kliniczne, które zostały włączone i opisane w niniejszej analizie klinicznej i w których oceniano ryfaksyminę w dawce 1100 mg/dobę stosowaną analizowanym wskazaniu.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>dotyczyło zastosowania ryfaksyminy u chorych z jawną HE, 2 badania – u pacjentów z minimalną HE, a 1 badanie dotyczyło profilaktycznego stosowania ryfaksyminy u chorych z nawrotami jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie. W prospektywnych badaniach o niższej wiarygodności analizowano występowanie powikłań w przebiegu marskości wątroby oraz nawrotów epizodów HE u pacjentów poddanych terapii ryfaksyminą przez okres czasu od 6 miesięcy do 5 lat. Z kolei, w badaniach retrospektywnych analizowano efekty zastosowania ryfaksyminy na częstość hospitalizacji oraz występowania infekcji u pacjentów z jawną encefalopatią wątrobową.</p> <p>W przeglądzie uwzględniono także analizy farmakoekonomiczne opracowane na podstawie obserwacji z długoterminowego stosowania ryfaksyminy.</p>	<p>leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej. Jak zaznaczyli autorzy omawianego przeglądu, wyniki badań klinicznych dotyczących leczenia jawnej encefalopatii wątrobowej nie stanowiły przedmiotu niniejszego opracowania.</p> <p>Jak podkreślili autorzy niniejszego przeglądu, mimo, że zidentyfikowane badania różniły się metodologią oraz poziomem wiarygodności, dostępne dowody naukowe wskazują na korzystne efekty kliniczne ryfaksyminy stosowanej zarówno w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej, jak i w długoterminowej profilaktyce nawrotów epizodów HE. Co istotne, długotrwała terapia ryfaksyminą cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.</p>	

## 14.7. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 52. Ocena w skali *Jadad* dla badania RFHE3001 [1]-[3] oraz badania Ali i wsp., 2014 [8].

[ref]	Badanie [1]-[3]			Badanie [8]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	-	Tak	1	badanie potrójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	randomizacja blokowa ze stratyfikacją	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	podano opis metody zamaskowania	Tak	1	podano dokładny opis metody zamaskowania
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>4</b>			<b>4</b>	

Tabela 53. Ocena w skali *Jadad* dla badania Bajaj i wsp., 2011 [14].

[ref]	Badanie [14]		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	randomizacja blokowa
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
<b>SUMA PUNKTACJI</b>		<b>3</b>	

## 14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Pomimo, że badanie opisane w publikacji [5] miało charakter analizy *post-hoc* opartej na wynikach badania RCT (RFHE3001) oraz badania OLM (RFHE3002), ze względu na charakter porównania (grupa chorych stosująca ryfaksyminę w ramach badania OLM vs. ta sama grupa chorych stosująca placebo w ramach wcześniejszego badania RCT) zdecydowano o możliwości oceny wiarygodności wyników opisanych w publikacji [5] w skali NOS. Wiarygodność analizy oceniono wysoko.

**Tabela 54. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE; badanie [5].**

Pytanie		Punkt	
Referencja		[5]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy, itp.	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego	
		Tak	*
Porównywalność	Nie		
	Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik) - zastosowanie innej interwencji	*	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
		Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Tak	*
		Nie	
		Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*
Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80% oraz brak charakterystyki osób utraconych		
	Brak informacji		

\*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Retrospektywne, kohortowe badania kliniczne [9], [10], nie zostały ocenione w skali NOS ze względu na brak pełnotekstowych publikacji, a więc brak szeregu informacji potrzebnych do oceny poziomu wiarygodności, natomiast retrospektywne badanie [11] było przeprowadzone bez grupy/kohorty kontrolnej.

## 14.9. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE

Tabela 55. Ocena jakości dowodów naukowych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

Badanie kliniczne [1]-[3]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe (70 ośrodków klinicznych w USA, Kanadzie i Rosji), randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją.	
Badanie kliniczne [4]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe badanie bez grupy kontrolnej oraz bez zamaskowania, <i>open-label maintenance</i> , typ IVC.	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji i zamaskowania (badanie otwarte) oraz grupy kontrolnej.	
Badanie kliniczne [8]	
Rodzaj badania: jednoośrodkowe (ośrodek kliniczny w Lahore, Pakistan), randomizowane badanie z grupą kontrolną, z potrójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIA.	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>B</b>
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, jednoośrodkowy charakter badania, do którego włączono relatywnie małą liczbę pacjentów z jednolitej grupy etnicznej.	
Badania kliniczne [9], [10]	
Rodzaj badania: retrospektywne badania obserwacyjne, kohortowe, typ IIIC.	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>C</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania, mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych kohort; badania nie zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej (wyniki przedstawiono na podstawie dostępnych abstraktów).	
Badanie kliniczne [11]	
Rodzaj badania: retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typ IVC.	Jakość wyników: <b>niska</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>niska</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>C</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania, brak kohorty kontrolnej, mała liczba pacjentów włączonych do kohorty; badanie nie zostało opublikowane w postaci pełnotekstowej (wyniki przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego dostarczonego przez Zamawiającego).	
Badanie kliniczne [14]	
Rodzaj badania: wieloośrodkowe (2 ośrodki kliniczne w Wisconsin, USA) badanie randomizowane z grupą kontrolną i podwójnym zamaskowaniem, typ IIA.	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych grup, randomizacja blokowa, nie przedstawiono opisy metody zamaskowania; badanie przeprowadzono wśród chorych z minimalną (subkliniczną) encefalopatią wątrobową; ze względu na zastosowanie ryfaksyminy w dawce 1100 mg/dobę, wyniki badania uwzględniono tylko w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	

## 14.10. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 56. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza
Ocena jakości życia	<i>The Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)</i> Kwestionariusz CLDQ ujęty jest w 29 pytaniach rozdzielonych na 6 głównych domen, tj.: dolegliwości ze strony jamy brzusznej (3 pytania), poczucie zmęczenia (5 pytań), objawy ogólne (5 pytań), aktywność życiowa (3 pytania), reakcje emocjonalne (8 pytań), nerwowość (5 pytań). Odpowiedź na każde pytanie oceniana jest w skali od 1 do 7, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia [2], [66].
Nasilenie objawów w skali Conna	0 – brak zaburzeń osobowości i zachowania; 1 – nieznaczne zaburzenia świadomości lub/i koncentracji, euforia lub niepokój, krótszy czas reakcji, zaburzenia zdolności dodawania i odejmowania liczb; 2 – letarg, dezorientacja odnośnie czasu, wyraźne zmiany osobowości, nieadekwatne zachowania; 3 – sennność lub półstunor, splątanie, duża dezorientacja, zachowania dziwaczne; 4 – śpiączka [67].
Nasilenie drżenia grubofalowego rąk (ang. <i>asterixis</i> )	0 – brak ruchów trzepoczących rąk, 1 – kilka ruchów trzepoczących rąk, 2 – okazjonalne ruchy trzepoczące rąk, 3 – częste ruchy trzepoczące rąk, 4 – prawie bezustanne ruchy trzepoczące rąk [1].
Klasyfikacja Child-Pugh	Klasyfikacja oceny ryzyka śmiertelności okołoperacyjnej u chorych na marskość wątroby poddawanych zabiegom zespołu naczyń wrotno-systemowych oraz oceny stopnia pilności przeprowadzenia transplantacji wątroby. Na podstawie pięciu parametrów, tj. występowania wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej, stanu odżywienia oraz stężenia bilirubiny i albuminy w surowicy, chorych podzieli się na trzy grupy o różnym ryzyku śmiertelności okołoperacyjnej: klasa A - rokowanie dobre, B - rokowanie pośrednie i C - rokowanie złe. W 1973 roku Pugh i wsp. zmodyfikowali skalę Child-Turcotte w odniesieniu do chorych poddanych transsekcji przełyku z powodu żylaków przełyku [68].
Skala MELD (ang. <i>Model for End-stage Liver Disease</i> )	Skala punktowa pozwalająca ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby. W skali MELD uwzględniane są trzy parametry biochemiczne: osoczowe stężenie bilirubiny, osoczowe stężenie kreatyniny, INR. Maksymalna liczba punktów w skali MELD to 40; wynik powyżej 25 jest wskazaniem do pilnej transplantacji [69].

## 14.11. TABELLE POMOCNICZE

Tabela 57. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii\*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 58. Opis arkusza skali *Jadad*.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i> )?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	<b>5 punktów</b>

Tabela 59. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:	Zwiększ punktację w przypadku, gdy:			
Ograniczenia w metodycie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1		
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.		+1
Wysokie ryzyko błędów reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt		+1

Tabela 60. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)\*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
<b>A</b>	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
<b>B</b>	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
<b>C</b>	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

\* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 61. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach\*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
<b>Wysoka</b>	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
<b>Średnia</b>	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
<b>Niska</b>	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
<b>Bardzo niska</b>	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

\* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.



**Tabela 62. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

**Badacz: Alicja Mikrut, Joanna Kryst.**

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

## **Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa**

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.