



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki
powlekane)

we wskazaniu:

stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.3.2016

Data ukończenia: marzec 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alfa Wassermann).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Alfa Wassermann o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alfa Wassermann.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HE	ang. Hepatic Encephatopathy; Encefalopatia wątrobowa
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
PYE	(ang. person-years of exposure); osobo-lata: całkowity czas ekspozycji na leczenie/365,25.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	38
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	54
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	56
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	71
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	71
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	72
12.	Kluczowe informacje i wnioski	73
13.	Źródła.....	77
14.	Załączniki.....	79

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.01.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2642.2015.3.BR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane), kod EAN 5909991053680
 - Wnioskowane wskazanie:
stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Alfa Wassermann Polska Sp. z o.o., Jerozolimskie 96, 00-807 Warszawa

Wnioskodawca

Alfa Wassermann Polska Sp. z o.o., Jerozolimskie 96, 00-807 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.01.2016 r. znak PLR.4600.2642.2015.3.BR (data wpływu do AOTMiT 22.01.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane), 56 szt; kod EAN 5909991053680

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.02.2016, znak AOTMiT-OT.4351.3.2016.TT.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.03.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLA.4600.2642.2015.4.BR z dnia 14.03.2016.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOR] Analiza problemu decyzyjnego (APD). Produkt leczniczy Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowany w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Centrum HTA. Kraków, luty 2016.
- [REDAKTOR] Analiza kliniczna (AKL). Produkt leczniczy Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowany w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Centrum HTA. Kraków, maj 2015.
- [REDAKTOR] Analiza ekonomiczna (AE). Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Tixteller® (56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy) w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w ramach programu lekowego. Centrum HTA. Kraków, luty 2016.
- [REDAKTOR] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (BIA). Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Tixteller® (56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w ramach programu lekowego. Centrum HTA. Kraków, luty 2016.
- [REDAKTOR] Analiza racjonalizacyjna (AR). Stosowanie produktu leczniczego Tixteller® (56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy) w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w warunkach polskich. Centrum HTA. Kraków, luty 2016.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych pismem z dnia 14.03.2016 znak PLA.4600.2642.2015.4.BR) w ocenie analityków Agencji spełniły wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane), kod EAN 5909991053680
Kod ATC	A07AA11 - leki przeciwdrobnoustrojowe stosowane w chorobach przewodu pokarmowego - antybiotyki
Substancja czynna	Rifaximinum
Wnioskowane wskazanie	Stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”
Dawkowanie	<u>Dorośli (w wieku ≥ 18 lat):</u> Zalecana dawka: 550 mg dwa razy na dobę. Skuteczność kliniczną oceniono na podstawie badania z grupą kontrolną, podczas którego uczestnicy byli leczeni przez 6 miesięcy. Przy leczeniu dłuższym niż 6 miesięczne powinno się, u poszczególnych pacjentów, wziąć pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie tego związanego z progresją zaburzeń czynności wątroby <u>Dzieci i młodzież (w wieku 6-17 lat):</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu TIXTELLER u dzieci (w wieku poniżej 18 lat).
Droga podania	Produkt leczniczy TIXTELLER należy podawać doustnie, popijając szklanką wody.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ryfaksymina jest lekiem przeciwbakteryjnym należącym do grupy ryfamycyn, które nieodwracalnie wiążą się z podjednostką beta bakteryjnej DNA-zależnej polimerazy RNA i wskutek tego hamuje syntezę bakteryjnego RNA.

Źródło: ChPL Tixteller

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.03.2013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	TIXTELLER jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku > 18 lat
Status leku sierociego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe. Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (opatrzone jest symbolem czarnego trójkąta).

Źródło: ChPL Tixteller

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy TIXTELLER nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	■ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Założono, że produkt leczniczy Tixteller będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, zgodnie z aktualną praktyką finansowania substancji czynnych w programach lekowych.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1.1 Do programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku 18 lat i powyżej, z rozpoznaną marskością wątroby lub zakrzepicą żyły wrotnej, u których wystąpił epizod jawnej encefalopatii wątrobowej wymagający hospitalizacji.</p> <p>1.2 Encefalopatia wątrobowa rozpoznawana jest na podstawie :</p> <p>1.2.1 Zaburzeń psychofizycznych:</p> <p>1.2.1.1 splątanie, zaburzenia koncentracji, lęk, apatia, pobudzenie, euforia, zaburzenie rytmu dobowego wg skali Conna stadium 1.</p> <p>1.2.1.2 Zaburzenie orientacji i funkcji poznawczych, zaburzenia osobowości i zachowania, zaburzenia mowy według skali Conna stadium 2.</p> <p>1.2.2. kryteriów laboratoryjnych</p> <p>1.2.2.1 wysokie stężenie amoniaku przekraczające górną granicę normy we krwi obwodowej</p> <p>Uwaga: Ze względu na przewlekły i postępujący charakter marskości wątroby, pacjent jest zagrożony ponownymi epizodami encefalopatii wątrobowej. Ponowna kwalifikacja do udziału w programie terapeutycznym jest możliwa po wystąpieniu kolejnego epizodu encefalopatii wątrobowej (kryteria rozpoznania jak w pkt. 1.2) po zakończeniu leczenia.</p>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	<p>1) nadwrażliwość na ryfaksyminę lub inne ryfamycyny lub którąkolwiek z substancji pomocniczych</p> <p>2) czynne uzależnienie od a alkoholu lub narkotyków</p> <p>3) wiek poniżej 18 roku życia</p> <p>4) ciąża</p> <p>5) niedrożność jelit, nawet częściowa</p> <p>6) ciężkie wrzodziejące uszkodzenia jelit</p> <p>7) działania niepożądane stosowanego w programie leku uzasadniające przerwanie leczenia:</p> <p>a) w opinii lekarza prowadzącego terapię lub</p> <p>b) zgodnie z charakterystką produktu leczniczego</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>24 tygodnie</p> <p>W przypadku świadczeniobiorców pozostających w stadium C klasyfikacji wg Child-Pugh i zakwalifikowanych do przeszczepiania wątroby, należy kontynuować leczenia do czasu przeszczepienia wątroby jednakże nie dłużej niż 96 tygodni.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Obecnie lek Tixteller (ryfaksymina) nie jest refundowany w leczeniu encefalopatii wątrobowej. Lek ten nie znajduje się również na wykazie leków refundowanych w żadnej innej kategorii dostępności refundacyjnej.

Przedłożony wniosek obejmuje wskazanie zgodne z zarejestrowanym (tj. w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku > 18 lat).

Ze względu na szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia w opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna, tj. program lekowy, jest uzasadniona. Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną.

Tixteller posiada odmienny mechanizm działania od innych leków obecnie stosowanych w leczeniu encefalopatii wątrobowej (takich jak laktuloza czy neomycyna), w związku z czym w opinii analityków Agencji uzasadnione jest wnioskowanie o utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Uwagi analityków Agencji oraz ekspertów do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowany RSS jest możliwy do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G92-encefalopatia, nieokreślona

Encefalopatia wątrobowa – zespół neurologiczny polegający na zaburzeniu funkcjonowania centralnego układu nerwowego na skutek działania toksyn pojawiających się w układzie w związku z uszkodzeniem wątroby przez niektóre leki, substancje toksyczne, ostre zakażenia podczas innych chorób wątroby, krwotoki do przewodu pokarmowego, wirusy (wirusowe zapalenie wątroby) lub alkohol.

Etiologia i patogeneza

Encefalopatia związana jest z krążeniem w organizmie wielu toksyn. Produkty jelitowego trawienia powinny być poddane detoksykacji w wątrobie. Jednak zaburzenia działania tego narządu wiążą się właśnie z pojawieniem toksyn w krążeniu ogólnym.

Substancje mające toksyczny wpływ na układ nerwowy: amoniak, merkaptan, kwasy żółciowe, kwasy tłuszczowe, fenole, mangan, oktopamina.

Znacząco rolę w chorobie odgrywa amoniak. Jego stężenie we krwi ma wpływ na nasilenie zaburzeń świadomości. W warunkach prawidłowych amoniak powstaje w przewodzie pokarmowym z rozpadu związków azotowych, w wątrobie jest przekształcany w mocznik, który następnie zostaje wydalony przez nerki i w niewielkich ilościach przez przewód pokarmowy. Ponadto do ośrodkowego układu nerwowego przedostają się niewielkie ilości amoniaku. W przypadku uszkodzenia bariery krew-mózg wartości te rosną upośledzając funkcjonowanie komórek nerwowych, metabolizm glukozy oraz sprzyjają tworzeniu się obrzęku mózgu.

Encefalopatię w postaci zaburzeń ze strony OUN przypominających objawy choroby Parkinsona, mogą powodować fałszywe neuroprzebieżniki (np oktopamina), które zajmują miejsce prawdziwych przebieżników nerwowych, jakimi są noradrenalina i dopamina. Do pojawienia się w mózgu fałszywych neuroprzebieżników, może dochodzić wtedy, kiedy powstaną one w jelicie pod wpływem bakterii, i nie są metabolizowane przez wątrobę. Wiele obserwacji sugeruje, że zaburzenia świadomości w EW mogą być związane z podwyższonym stężeniem kwasu gamma-aminomasłowego GABA produkowanego w jelicie.

Postacie kliniczne choroby i objawy

Na podstawie obrazu klinicznego i patogenety można wyróżnić encefalopatię subkliniczną, ostrą i przewlekłą lub wrotną.

1. Subkliniczna EW

Subkliniczna EW (subclinical hepatic encephalopathy) jest schorzeniem, które występuje u chorych z marskością wątroby, bez względu na jej etiologię. Pacjenci wykazują subtelne zaburzenia funkcji

poznawczych tj. percepcji wzrokowo-przestrzennej, uwagi, koncentracji, zdolności konstrukcyjnych. Ogromne implikacje ma fakt wydłużenia czasu reakcji. W praktyce jest ona zbyt rzadko rozpoznawana].

2. Ostra EW

Ostra EW (acute hepatic encephalopathy) jest wynikiem gwałtownej dekompensacji funkcji wątroby u chorych z marskością wątroby lub w przebiegu piorunującej niewydolności wątroby, u chorych uprzednio zdrowych. W tej postaci encefalopatii obserwuje się szybki postęp do głębokiej śpiączki, drgawek i sztywności odmóżdzeniowej. W późniejszym okresie dochodzi do obrzęku mózgu z wysoką śmiertelnością. Ostra encefalopatia wątrobowa występuje w przebiegu ciężkich wirusowych zapaleń wątroby głównie B oraz ciężkich uszkodzeń wątroby, spowodowanych lekami i substancjami toksycznymi. Silne działanie toksyczne leków może być związane z ich przedawkowaniem np. paracetamolu lub bezpośrednią hepatotoksycznością np. amanita przy zatruciu muchomorem sromotnikowym, czy czterochlorek węgla, bądź reakcją nadwrażliwości np. halotan

3. Przewlekła EW

Przewlekła EW czyli wrotna (portal systemic encephalopathy) występuje u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, jak również u chorych po operacyjnym zmniejszeniu ciśnienia w dorzeczu żyły wrotnej poprzez połączenia wrotno-układowe (TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt). W obrazie klinicznym obserwuje się zaburzenia świadomości, zachowania, orientacji. W zapisie EEG wolne fale o podwyższonej amplitudzie a w badaniach laboratoryjnych występuje podwyższony poziom amoniaku we krwi.

Wyróżnia się również postać encefalopatii pseudo wrotnej, która podobnie jak wrotna dotyczy pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym, a jest powodowana oddziaływaniem na OUN różnego rodzaju czynników pochodzenia nie azotowego i nie powstających w jelitach np.: alkoholu, leków, substancji toksycznych. Czynniki wywołujące pseudo wrotną EW często mogą być oznaczane we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym. Zwykle u chorych z pseudo wrotną EW występuje prawidłowe stężenie amoniaku we krwi.

Naturalny przebieg choroby

Na funkcjonowanie wątroby ma wpływ wiele czynników, m.in. wiek, stan morfologiczny wątroby (zwłóknienie), przewlekłe zakażenia wirusowe (HBV, HCV), przewlekła niewydolność krążenia czy długotrwała ekspozycja na leki i toksyny. Ze względu na dynamikę objawów może rozwinąć się ostra niewydolność wątroby lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności wymagające natychmiastowej hospitalizacji chorego. Ryzyko wystąpienia encefalopatii wątrobowej koreluje dodatnio ze stopniem zaawansowania niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. Przewlekła encefalopatia wątrobowa stanowi bezpośrednie zagrożenie dla życia pacjenta. Toksyczność amoniaku prowadzi do obrzęku mózgu, zaburzeń neuroprzewodnictwa w zakresie OUN, a powtarzające się okresy encefalopatii mogą skutkować poważnymi, niekiedy trwałymi zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Nie leczona encefalopatia w krótkim okresie prowadzi do śpiączki i zgonu. Pacjenci będący w stadium B lub C niewydolności wątroby wg Child-Pugh mają wyraźnie upośledzone mechanizmy detoksykacyjne w wątrobie, co skutkuje przewlekłe zmiennie wysokim stężeniem neurotoksyn- merkaptanów i amoniaku. Głównym źródłem amoniaku w organizmie są bakterie fermentujące w przewodzie pokarmowym.

Encefalopatia wątrobowa spowodowana przez ostrą niewydolność wątroby, charakteryzuje się wysoką śmiertelnością (bez przeszczepu wątroby umiera około 80% chorych). Jednak u tych, którzy wyzdrowieli, rokowanie jest pomyślne (w późniejszym okresie brak objawów klinicznych przewlekłego schorzenia wątroby i niewydolności wątroby). Przy marskości wątroby encefalopatia wątrobowa stanowi najważniejsze i najbardziej niepomyślne powikłanie.

Przy braku oznak klinicznych encefalopatii wątrobowej u 30–80% chorych na marskość wątroby badania psychometryczne mogą ujawnić obecność dyskretnych zaburzeń w zakresie stanu psychicznego.

Rokowanie

Encefalopatia wątrobowa stanowi najpoważniejsze powikłanie nadciśnienia wrotnego w przebiegu przewlekłych schorzeń wątroby i marskości wątroby, pojawiającym się w późnym okresie jej naturalnego przebiegu. Nieleczona niewydolność lub/i marskość wątroby i powstająca w ich następstwie encefalopatia wątrobowa prowadzi do śpiączki i zgonów.

Występowanie encefalopatii wątrobowej u osób cierpiących na przewlekłe schorzenia wątroby jest trudne do oszacowania, niemniej przyjmuje się, że 30-80% chorych z przewlekłymi schorzeniami wątroby ma utajoną (minimalną) encefalopatię wątrobową, która może przejść w jawną postać choroby. Wystąpienie jawnej encefalopatii wątrobowej wiąże się ze złym rokowaniem. Pomimo że występowanie epizodów encefalopatii wątrobowej wydaje się być niezwiązane z przyczynami marskości wątroby, zwiększenie częstości ich

występowania i wzrost nasilenia objawów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu; po pierwszym epizodzie encefalopatii wątrobowej, wskaźnik przeżyć jednorocznych oraz trzyletnich wynosi odpowiednio 42% oraz 23% [8], [10]. W związku z powyższym zapobieganie nawrotom epizodów encefalopatii jest istotnym celem leczenia u chorych po cofnięciu się objawów jawnej HE.

Encefalopatia wątrobowa spowodowana przez ostrą niewydolność wątroby charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, jednak po przeszczepie wątroby i wyzdrowieniu rokowanie jest pomyślne.

Epidemiologia

Zachorowalność i częstość występowania encefalopatii wątrobowej powiązane są ze stopniem nasilenia niewydolności wątroby oraz zespolenia wrotno-systemowego. U pacjentów z marskością wątroby wystąpienie jawnej, pełnoobjawowej encefalopatii wątrobowej jest zdarzeniem wskazującym na dekompensacyjną 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 przeciekiem krwi. Ryzyko wystąpienia jawnej encefalopatii wątrobowej w momencie rozpoznania marskości wątroby wynosi 10-14%, u chorych z dekompensacyjną fazą marskości – 16-21%, natomiast po zabiegu wytworzenia przeszzyjnej śródwątrobowej przetoki wrotno-systemowej (TIPS) ryzyko to wynosi 10-50%. Łącznie szacuje się, że jawna encefalopatia wątrobowa wystąpi u 30-40% chorych w czasie naturalnego przebiegu marskości wątroby. Minimalna lub utajona postać encefalopatii występuje u 20-80% pacjentów z marskością wątroby. W tej grupie, badania psychometryczne mogą wykazać obecność dyskretnych zaburzeń psychicznych przy braku oznak klinicznych. Częstość występowania encefalopatii wątrobowej u osób z nadciśnieniem wrotnym niezwiązanym z marskością wątroby nie jest dobrze poznana.

Ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie 5 lat od rozpoznania marskości wątroby wynosi 5-25% i uzależnione jest od obecności czynników takich jak: inne komplikacje w przebiegu marskości (utajona HE, infekcje, krwawienia z żyłaków przełyku, wodobrzusze), rozwój cukrzycy lub zapalenie wątroby typu C. U pacjentów po 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, wynosi 40%. Nawet u pacjentów z marskością wątroby oraz łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych lub nieznacznymi zmianami uwidocznionymi w badaniu EEG obserwuje się w przybliżeniu jeden epizod jawnej encefalopatii wątrobowej na 3 lata przeżycia.

Odnosnie występowania encefalopatii wątrobowej w Polsce dostępne są jedynie orientacyjne dane statystyczne. Dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2010 roku wykazują, że marskość wątroby była przyczyną zgonów około 9,2 przypadków na 100 000 w Polsce. Oczekujących na przeszczepienie wątroby w Polsce jest w przybliżeniu 150 osób/miesiąc, najczęściej są to osoby z zaawansowaną niewydolnością wątroby oraz

z przewlekłą encefalopatią. W roku 2013 dokonano 315 zabiegów przeszczepień wątroby.

Leczenie

Podstawowym celem leczenia encefalopatii wątrobowej jest eliminacja toksycznego działania amoniaku na ośrodkowy układ nerwowy, a więc zahamowanie wytwarzania tego związku przez florę bakteryjną jelit.

Do preparatów wpływających na regulację flory jelitowej i zmniejszenie wytwarzania amoniaku zalicza się stosowane od wielu lat - niewchłaniające się z jelit disacharydy (dwucukry), takie jak: laktuloza czyli beta-galaktozydofruktoza oraz laktitol tj. beta-galaktozydosorbitol. Związki te metabolizowane są przez bakterie jelitowe do kwasu mlekowego. Zakwaszenie treści jelitowej ułatwia przekształcanie amoniaku do jonów amoniowych (NH₄⁺), które nie ulegają wchłonięciu do krążenia, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu wydalania azotu ze stolcem i obniżenia stężenia amoniaku we krwi. Dodatkowo zakwaszenie treści jelitowej hamuje kolonizację urezododatnich bakterii patogennych i jednocześnie umożliwia rozwój flory fizjologicznej, m.in. *Lactobacillus*. Niewchłaniające disacharydy od wielu lat pozostają lekami pierwszego rzutu w terapii jawnej encefalopatii wątrobowej. Sugeruje się również, że stosowanie laktulozy jest korzystne w minimalnej encefalopatii wątrobowej. Ze stosowaniem laktulozy mogą wiązać się takie działania niepożądane jak: wzdęcia, nudności, zapalenie jelita grubego, biegunka, zaburzenia elektrolitowe oraz hipowolemia, które paradoksalnie mogą nasilać objawy encefalopatii wątrobowej.

Do zmniejszenia wytwarzania amoniaku przez urezododatnie bakterie jelitowe i nabłonek jelitowy można doprowadzić również poprzez zmianę składu flory bakteryjnej jelit dzięki zastosowaniu probiotyków np. *Lactobacillus acidophilus* lub *Bifidobacterium* (wraz z prebiotykami), które zakwaszają środowisko jelit i

przeciwdziałają zaparciom, jakkolwiek bardziej wymierne korzyści kliniczne z zastosowania probiotyków nie zostały jeszcze udokumentowane.

Amoniak jest eliminowany z organizmu przez wątrobę w cyklu wytwarzania mocznika zachodzącym w hepatocytach oraz w procesie syntezy glutaminy z glutaminianu, która odbywa się zarówno w hepatocytach, jak i w mięśniach szkieletowych. Jak już wspomniano, u osób z marskością wątroby zdolność tego narządu do przekształcania amoniaku jest ograniczona. W celu intensyfikacji cyklu mocznikowego, a co za tym idzie nasilenia wiązania amoniaku podaje się aminokwasy będące substratem tego cyklu, takie jak L-asparaginian L-ornityny, który jest jednocześnie aktywatorem jednego z enzymów cyklu mocznikowego. Asparaginian ornityny (mieszanina dwóch aminokwasów) zwiększa także podaż glutaminianu ułatwiając eliminację amoniaku w mięśniach szkieletowych (powstaje wtedy glutamina). Stosowanie preparatów zawierających ornitynę jest celowe w przypadku wzrostu pozajelitowej produkcji amoniaku; lek ten może być podawany doustnie lub dożylnie.

Redukcję liczby jelitowych bakterii patogennych można osiągnąć stosując antybiotyki działające tylko w świetle jelita, takie jak: neomycyna, wankomycyna, metronidazol lub ryfaksymina. Działanie tych preparatów polega na zahamowaniu rozwoju bakterii wytwarzających ureazę, która rozkłada mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla. Neomycyna jest najstarszym lekiem stosowanym w leczeniu encefalopatii wątrobowej, jednakże jej podawanie przez dłuższy okres czasu obarczone jest dużym ryzykiem ototoksyczności i neurotoksyczności. Stopień wchłaniania neomycyny z jelit wynosi około 3%, jednakże w przypadku enteropatii jelitowej może ulec zwiększeniu. Stosowana przewlekle neomycyna może prowadzić do atrofii kosmków jelitowych powodując zmniejszenie wytwarzania enzymów trawiennych przez enterocyty oraz zaburzenia wydzielania hormonów tkankowych w przewodzie pokarmowym. Metronidazol jest lekiem działającym na szereg bakterii beztlenowych, jednak ma niewielki wpływ na jelitowe bakterie tlenowe. Dodatkowo, metronidazol bywa źle tolerowany, powoduje liczne działania niepożądane, w tym neuropatię obwodową i nie może być stosowany przewlekle.

Poza działaniem toksycznym wynikającym z stosowania antybiotyków doustnych, innym czynnikiem ograniczającym ich długotwałe stosowanie jest ryzyko pojawienia się lekoopornych szczepów bakteryjnych oraz ryzyko wystąpienia grzybicy przewodu pokarmowego lub zapalenia jelita o etiologii *Clostridium difficile*.

Neomycyna lub rzadziej metronidazol stosowane są najczęściej w leczeniu ostrych epizodów encefalopatii wątrobowej [10]. W leczeniu ostrych epizodów encefalopatii wątrobowej bezpieczniejszą od metronidzolu opcją terapeutyczną jest podanie doustnej formy wankomycyny. Niemniej z powodu narastającej oporności enterokoków i wysokich kosztów terapii wankomycyna nie jest rutynowo stosowana.

Ryfaksymina jest półsyntetyczną pochodną ryfamycyny o działaniu bakteriobójczym. Zahamowanie namnażania bakterii powodujących deaminację mocznika, powoduje ograniczenie wytwarzania amoniaku i innych substancji toksycznych ogywających istotną rolę w patogenezie encefalopatii wątrobowej.

Spektrum bakteriobójczego działania ryfaksyminy obejmuje zarówno jelitowe bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne, o metabolizmie tlenowym oraz beztlenowym, a także zakażenia pierwotniakowe. Ryfaksymina wykazuje wysoką aktywność w odniesieniu do szczepów: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, a także *Bacillus cereus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*. Nieco mniejszą aktywność wykazuje w stosunku do bakterii z rodzaju *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* oraz *Helicobacter*. Badania *in vitro* wykazały natomiast, że większą wrażliwość na ryfaksyminę wykazują bakterie Gram-dodatnie niż Gram-ujemne.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg eksperta klinicznego

liczba osób w Polsce	liczba nowych przypadków w ciągu roku	liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
1500	200	300

Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) z epizodem encefalopatii wątrobowej (ICD-10: G92) wśród pacjentów z rozpoznaniem marskości wątroby lub zakrzepicy żyły wrotnej - kody wg ICD-10: (K71, K72, K74) – z rozszerzeniami, K75.1, I81 w latach 2012 - 2015 (z podziałem na lata - na podstawie rozpoznań głównych lub współistniejących) – dane DGL NFZ

rok realizacji	liczba pacjentów wg identyfikatora
2012	292

rok realizacji	liczba pacjentów wg identyfikatora
2013	288
2014	322
2015	305

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne,
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne,
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne,
- American College of Gastroenterology,
- American Association for the Study of Liver Diseases
- European Association for the Study of the Liver (AASLD/EASL).

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych, dotyczących schematów leczenia encefalopatii wątrobowej przeprowadzono w dniu 15 marca 2016 roku.

Odnaleziono łącznie 2 publikacje różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z epizodami encefalopatii wątrobowej (NIL 2015, AASLD/EASL 2014).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NIL 2015 (Polska)	<p>PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ U PACJENTÓW Z ENCEFALOPATIĄ WĄTROBOWĄ</p> <p>Wykazano, że stosowanie ryfaksyminy w porównaniu z niewchłaniającymi się dwusacharydami jest podobnie skuteczne, lecz lepiej tolerowane. U pacjentów z ostrą postacią encefalopatii wątrobowej zalecane jest stosowanie laktulozy, przede wszystkim w oparciu o analizę ekonomiczną; u pacjentów, dla których koszt nie jest decydującym czynnikiem, należy rozważyć zastosowanie ryfaksyminy. Wykazano, że neomycyna jest nieskuteczna, a jej stosowanie jest związane z ryzykiem nefrotoksyczności i ototoksyczności.</p>
AASLD/EASL 2014 (USA, Europa)	<p>Klasyfikacja wytycznych i rekomendacji oparta została na trzech kategoriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom dowodów naukowych (I – randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, II-1 – kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji, II-2 – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne, II-3 – serie przypadków, raporty przypadków, III – opinie ekspertów, dane epidemiologiczne), • jakość dowodów naukowych (A – wysoka; dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji, B – umiarkowana; dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie, C - dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie/ oszacowanie efektu jest bardzo niepewne), • siła rekomendacji (1 – silna, 2 – słaba). <p>Zalecenia ogólne dotyczące postępowania u chorych z jawną encefalopatią wątrobową typu C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • epizody jawnej encefalopatii wątrobowej, zarówno spontanicznej, jak i wywołanej należy aktywnie leczyć (stopień rekomendacji: II-2, A, 1), • wtórna profilaktyka po epizodzie jawnej HE jest zalecana (stopień rekomendacji: I, A, 1), • pierwotna profilaktyka/ zapobieganie wystąpieniu epizodów jawnej HE nie jest wymagane, za wyjątkiem pacjentów z marskością wątroby i znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia HE (stopień rekomendacji: II-3, C, 2),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																						
	<ul style="list-style-type: none"> nawrotowa, nie poddająca się leczeniu jawną encefalopatia wątrobową, wraz z niewydolnością wątroby stanowi wskazanie do przeszczepu wątroby (stopień rekomendacji: I). <p><u>Leczenie farmakologiczne epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej</u></p> <p>Tab. Preparaty stosowane w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej</p> <table border="1" data-bbox="411 376 1444 1910"> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 376 627 645">Niewchłaniane disacharydy</td> <td data-bbox="628 376 1444 645">Przeprowadzona duża meta-analiza wyników badań RCT nie potwierdziła ostatecznie wysokiej skuteczności laktulozy w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej, ponieważ nie uwzględniła ona, z przyczyn technicznych, największego badania klinicznego. Niemniej, laktuloza jest najczęściej stosowanym lekiem pierwszego rzutu u chorych z jawną HE. Brak efektów klinicznych po zastosowaniu laktulozy powoduje konieczność identyfikacji czynników wyzwalających objawy encefalopatii wątrobowej i rozpoznanie równoczesnych przyczyn zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkową, korzystną cechą laktulozy jest efekt przeczyszczający i prebiotyczny; substancja ta nie ulega strawieniu i stanowi pożywkę dla wzrostu prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach. Koszt terapii laktulozą jest niski.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 647 627 815">Rozgałęzione aminokwasy (ang. branched-chain amino-acids; BCAA)</td> <td data-bbox="628 647 1444 815">Zastosowanie aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, takich jak walina, leucyna, izoleucyna ma na celu zmianę niekorzystnego stosunku we krwi aminokwasów aromatycznych do aminokwasów alifatycznych. Wyniki meta-analizy obejmującej osiem badań RCT wykazały, że mieszanina BCAA podawana doustnie wpływa na poprawę objawów epizodycznej encefalopatii wątrobowej, zarówno w postaci jawnej, jak i minimalnej. Nie wykazano żadnego efektu klinicznego w przypadku dożylnego zastosowania BCAA.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 817 627 943">L-asparaginian L-ornityny (ang. L-ornithine L-aspartate; LOLA)</td> <td data-bbox="628 817 1444 943">Badanie RCT przeprowadzone wśród pacjentów z przewlekłą encefalopatią wątrobową wykazało, że dożylne podawanie L-asparaginianu L-ornityny wpływa na poprawę wyników testów psychometrycznych oraz zmniejszenie poposiłkowego stężenia amoniaku we krwi żyłnej. Doustna suplementacja asparaginianu ornityny jest nieskuteczna w leczeniu encefalopatii wątrobowej.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 945 627 1070">Probiotyki</td> <td data-bbox="628 945 1444 1070">Wyniki otwartego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne laktulozy i probiotyków u chorych z marskością wątroby po remisji epizodu encefalopatii wątrobowej wskazały na mniejszą liczbę nawrotów HE w przypadku zastosowania laktulozy lub probiotyku w porównaniu do placebo, jakkolwiek nie stwierdzono różnic między badanymi interwencjami.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1072 627 1144">Inhibitory glutaminazy</td> <td data-bbox="628 1072 1444 1144">Ponieważ zespolenia wrotno-systemowe wpływają na regulację genu glutaminazy jelitowej, zastosowanie inhibitorów glutaminazy może być pomocne w redukcji wytwarzania amoniaku w ścianie jelit.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1146 627 1218">Neomycyna</td> <td data-bbox="628 1146 1444 1218">Antybiotyk ten był szeroko stosowany w leczeniu encefalopatii wątrobowej, jakkolwiek jego zastosowanie zostało ograniczone ze względu na działania niepożądane. Neomycyna wykazuje aktywność inhibitory glutaminazy.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1220 627 1292">Metronidazol</td> <td data-bbox="628 1220 1444 1292">Metronidazol może być stosowany w krótkotrwałej terapii encefalopatii wątrobowej, jakkolwiek jego zastosowanie przez dłuższy okres czasu jest ograniczone ryzykiem wystąpienia neurotoksyczności i ototoksyczności.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1294 627 1541">Ryfaksymina</td> <td data-bbox="628 1294 1444 1541">Zastosowanie ryfaksyminy w leczeniu encefalopatii wątrobowej oceniane było w szeregu badań klinicznych, w ramach których jej skuteczność oraz profil bezpieczeństwa porównywano względem placebo, innych antybiotyków, m.in. neomycyny, a także niewchłanianych disacharydów. Wyniki tych badań wskazują na dobrą tolerancję leku i profil bezpieczeństwa porównywalny z placebo, a także zbliżoną lub większą skuteczność kliniczną w porównaniu do ocenianych interwencji alternatywnych. Wyniki wielośrodowego badania RCT wskazały dodatkowo na istotną skuteczność ryfaksyminy podawanej w skojarzeniu z laktulozą w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu encefalopatii wątrobowej w leczeniu długoterminowym.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1543 627 1711">Flumazenil</td> <td data-bbox="628 1543 1444 1711">Antagonista receptora beznodiazepinowego nie jest obecnie często stosowany w analizowanym wskazaniu. Lek ten przejściowo poprawia stan umysłowy chorych z jawną encefalopatią wątrobową, jednak nie wpływa na szanse wyleczenia lub przeżycia. Może być przydatny w marginalnych sytuacjach w celu uniknięcia sztucznej wentylacji u chorych, którzy zapadli w śpiączkę, w przypadku braku efektów standardowych terapii lub gdy śpiączka jest wynikiem toksycznego działania benzodiazepin.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1713 627 1785">Środki przeczyszczające</td> <td data-bbox="628 1713 1444 1785">Standardowe leki przeczyszczające nie mające właściwości prebiotycznych, takich jak niewchłaniane disacharydy, nie były badane w odniesieniu do użyteczności w leczeniu objawów encefalopatii wątrobowej.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1787 627 1910">Albuminy</td> <td data-bbox="628 1787 1444 1910">Wyniki badania RCT przeprowadzonego wśród pacjentów z jawną encefalopatią wątrobową, którzy otrzymywali ryfaksyminę oraz dożylnie – albuminy lub placebo wskazały na brak istotnego statystycznie wpływu albumin na szybkość wyleczenia epizodu HE, jakkolwiek ich zastosowanie wpłynęło na dłuższe przeżycie pozaszpitalne.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia jawnej encefalopatii wątrobowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> konieczne jest zidentyfikowanie oraz leczenie/wyeliminowanie czynników wyzwalających wystąpienie 	Niewchłaniane disacharydy	Przeprowadzona duża meta-analiza wyników badań RCT nie potwierdziła ostatecznie wysokiej skuteczności laktulozy w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej, ponieważ nie uwzględniła ona, z przyczyn technicznych, największego badania klinicznego. Niemniej, laktuloza jest najczęściej stosowanym lekiem pierwszego rzutu u chorych z jawną HE. Brak efektów klinicznych po zastosowaniu laktulozy powoduje konieczność identyfikacji czynników wyzwalających objawy encefalopatii wątrobowej i rozpoznanie równoczesnych przyczyn zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkową, korzystną cechą laktulozy jest efekt przeczyszczający i prebiotyczny; substancja ta nie ulega strawieniu i stanowi pożywkę dla wzrostu prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach. Koszt terapii laktulozą jest niski.	Rozgałęzione aminokwasy (ang. branched-chain amino-acids; BCAA)	Zastosowanie aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, takich jak walina, leucyna, izoleucyna ma na celu zmianę niekorzystnego stosunku we krwi aminokwasów aromatycznych do aminokwasów alifatycznych. Wyniki meta-analizy obejmującej osiem badań RCT wykazały, że mieszanina BCAA podawana doustnie wpływa na poprawę objawów epizodycznej encefalopatii wątrobowej, zarówno w postaci jawnej, jak i minimalnej. Nie wykazano żadnego efektu klinicznego w przypadku dożylnego zastosowania BCAA.	L-asparaginian L-ornityny (ang. L-ornithine L-aspartate; LOLA)	Badanie RCT przeprowadzone wśród pacjentów z przewlekłą encefalopatią wątrobową wykazało, że dożylne podawanie L-asparaginianu L-ornityny wpływa na poprawę wyników testów psychometrycznych oraz zmniejszenie poposiłkowego stężenia amoniaku we krwi żyłnej. Doustna suplementacja asparaginianu ornityny jest nieskuteczna w leczeniu encefalopatii wątrobowej.	Probiotyki	Wyniki otwartego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne laktulozy i probiotyków u chorych z marskością wątroby po remisji epizodu encefalopatii wątrobowej wskazały na mniejszą liczbę nawrotów HE w przypadku zastosowania laktulozy lub probiotyku w porównaniu do placebo, jakkolwiek nie stwierdzono różnic między badanymi interwencjami.	Inhibitory glutaminazy	Ponieważ zespolenia wrotno-systemowe wpływają na regulację genu glutaminazy jelitowej, zastosowanie inhibitorów glutaminazy może być pomocne w redukcji wytwarzania amoniaku w ścianie jelit.	Neomycyna	Antybiotyk ten był szeroko stosowany w leczeniu encefalopatii wątrobowej, jakkolwiek jego zastosowanie zostało ograniczone ze względu na działania niepożądane. Neomycyna wykazuje aktywność inhibitory glutaminazy.	Metronidazol	Metronidazol może być stosowany w krótkotrwałej terapii encefalopatii wątrobowej, jakkolwiek jego zastosowanie przez dłuższy okres czasu jest ograniczone ryzykiem wystąpienia neurotoksyczności i ototoksyczności.	Ryfaksymina	Zastosowanie ryfaksyminy w leczeniu encefalopatii wątrobowej oceniane było w szeregu badań klinicznych, w ramach których jej skuteczność oraz profil bezpieczeństwa porównywano względem placebo, innych antybiotyków, m.in. neomycyny, a także niewchłanianych disacharydów. Wyniki tych badań wskazują na dobrą tolerancję leku i profil bezpieczeństwa porównywalny z placebo, a także zbliżoną lub większą skuteczność kliniczną w porównaniu do ocenianych interwencji alternatywnych. Wyniki wielośrodowego badania RCT wskazały dodatkowo na istotną skuteczność ryfaksyminy podawanej w skojarzeniu z laktulozą w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu encefalopatii wątrobowej w leczeniu długoterminowym.	Flumazenil	Antagonista receptora beznodiazepinowego nie jest obecnie często stosowany w analizowanym wskazaniu. Lek ten przejściowo poprawia stan umysłowy chorych z jawną encefalopatią wątrobową, jednak nie wpływa na szanse wyleczenia lub przeżycia. Może być przydatny w marginalnych sytuacjach w celu uniknięcia sztucznej wentylacji u chorych, którzy zapadli w śpiączkę, w przypadku braku efektów standardowych terapii lub gdy śpiączka jest wynikiem toksycznego działania benzodiazepin.	Środki przeczyszczające	Standardowe leki przeczyszczające nie mające właściwości prebiotycznych, takich jak niewchłaniane disacharydy, nie były badane w odniesieniu do użyteczności w leczeniu objawów encefalopatii wątrobowej.	Albuminy	Wyniki badania RCT przeprowadzonego wśród pacjentów z jawną encefalopatią wątrobową, którzy otrzymywali ryfaksyminę oraz dożylnie – albuminy lub placebo wskazały na brak istotnego statystycznie wpływu albumin na szybkość wyleczenia epizodu HE, jakkolwiek ich zastosowanie wpłynęło na dłuższe przeżycie pozaszpitalne.
Niewchłaniane disacharydy	Przeprowadzona duża meta-analiza wyników badań RCT nie potwierdziła ostatecznie wysokiej skuteczności laktulozy w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej, ponieważ nie uwzględniła ona, z przyczyn technicznych, największego badania klinicznego. Niemniej, laktuloza jest najczęściej stosowanym lekiem pierwszego rzutu u chorych z jawną HE. Brak efektów klinicznych po zastosowaniu laktulozy powoduje konieczność identyfikacji czynników wyzwalających objawy encefalopatii wątrobowej i rozpoznanie równoczesnych przyczyn zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkową, korzystną cechą laktulozy jest efekt przeczyszczający i prebiotyczny; substancja ta nie ulega strawieniu i stanowi pożywkę dla wzrostu prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach. Koszt terapii laktulozą jest niski.																						
Rozgałęzione aminokwasy (ang. branched-chain amino-acids; BCAA)	Zastosowanie aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, takich jak walina, leucyna, izoleucyna ma na celu zmianę niekorzystnego stosunku we krwi aminokwasów aromatycznych do aminokwasów alifatycznych. Wyniki meta-analizy obejmującej osiem badań RCT wykazały, że mieszanina BCAA podawana doustnie wpływa na poprawę objawów epizodycznej encefalopatii wątrobowej, zarówno w postaci jawnej, jak i minimalnej. Nie wykazano żadnego efektu klinicznego w przypadku dożylnego zastosowania BCAA.																						
L-asparaginian L-ornityny (ang. L-ornithine L-aspartate; LOLA)	Badanie RCT przeprowadzone wśród pacjentów z przewlekłą encefalopatią wątrobową wykazało, że dożylne podawanie L-asparaginianu L-ornityny wpływa na poprawę wyników testów psychometrycznych oraz zmniejszenie poposiłkowego stężenia amoniaku we krwi żyłnej. Doustna suplementacja asparaginianu ornityny jest nieskuteczna w leczeniu encefalopatii wątrobowej.																						
Probiotyki	Wyniki otwartego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne laktulozy i probiotyków u chorych z marskością wątroby po remisji epizodu encefalopatii wątrobowej wskazały na mniejszą liczbę nawrotów HE w przypadku zastosowania laktulozy lub probiotyku w porównaniu do placebo, jakkolwiek nie stwierdzono różnic między badanymi interwencjami.																						
Inhibitory glutaminazy	Ponieważ zespolenia wrotno-systemowe wpływają na regulację genu glutaminazy jelitowej, zastosowanie inhibitorów glutaminazy może być pomocne w redukcji wytwarzania amoniaku w ścianie jelit.																						
Neomycyna	Antybiotyk ten był szeroko stosowany w leczeniu encefalopatii wątrobowej, jakkolwiek jego zastosowanie zostało ograniczone ze względu na działania niepożądane. Neomycyna wykazuje aktywność inhibitory glutaminazy.																						
Metronidazol	Metronidazol może być stosowany w krótkotrwałej terapii encefalopatii wątrobowej, jakkolwiek jego zastosowanie przez dłuższy okres czasu jest ograniczone ryzykiem wystąpienia neurotoksyczności i ototoksyczności.																						
Ryfaksymina	Zastosowanie ryfaksyminy w leczeniu encefalopatii wątrobowej oceniane było w szeregu badań klinicznych, w ramach których jej skuteczność oraz profil bezpieczeństwa porównywano względem placebo, innych antybiotyków, m.in. neomycyny, a także niewchłanianych disacharydów. Wyniki tych badań wskazują na dobrą tolerancję leku i profil bezpieczeństwa porównywalny z placebo, a także zbliżoną lub większą skuteczność kliniczną w porównaniu do ocenianych interwencji alternatywnych. Wyniki wielośrodowego badania RCT wskazały dodatkowo na istotną skuteczność ryfaksyminy podawanej w skojarzeniu z laktulozą w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu encefalopatii wątrobowej w leczeniu długoterminowym.																						
Flumazenil	Antagonista receptora beznodiazepinowego nie jest obecnie często stosowany w analizowanym wskazaniu. Lek ten przejściowo poprawia stan umysłowy chorych z jawną encefalopatią wątrobową, jednak nie wpływa na szanse wyleczenia lub przeżycia. Może być przydatny w marginalnych sytuacjach w celu uniknięcia sztucznej wentylacji u chorych, którzy zapadli w śpiączkę, w przypadku braku efektów standardowych terapii lub gdy śpiączka jest wynikiem toksycznego działania benzodiazepin.																						
Środki przeczyszczające	Standardowe leki przeczyszczające nie mające właściwości prebiotycznych, takich jak niewchłaniane disacharydy, nie były badane w odniesieniu do użyteczności w leczeniu objawów encefalopatii wątrobowej.																						
Albuminy	Wyniki badania RCT przeprowadzonego wśród pacjentów z jawną encefalopatią wątrobową, którzy otrzymywali ryfaksyminę oraz dożylnie – albuminy lub placebo wskazały na brak istotnego statystycznie wpływu albumin na szybkość wyleczenia epizodu HE, jakkolwiek ich zastosowanie wpłynęło na dłuższe przeżycie pozaszpitalne.																						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>encefalopatii wątrobowej (stopień rekomendacji: II-2, A, 1),</p> <ul style="list-style-type: none"> • laktuloza jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu epizodów jawnej HE (stopień rekomendacji: II-1, B, 1), • ryfaksymina jest skutecznym lekiem w profilaktyce nawrotów jawnej HE w przypadku stosowania wraz z laktulozą (stopień rekomendacji: I, A, 1), • doustne roztwory zawierające rozgałęzione aminokwasy mogą stanowić alternatywną lub dodatkową opcję terapeutyczną u chorych nieodpowiadających na konwencjonalne leczenie (stopień rekomendacji: I, B, 2), • dożylnie podawany L-asparaginian L-ornityny może stanowić alternatywną lub dodatkową opcję terapeutyczną u chorych nieodpowiadających na konwencjonalne leczenie (stopień rekomendacji: I, B, 2), • neomycyna jest alternatywną opcją w leczeniu jawnej HE (stopień rekomendacji: II-1, B, 2), • metronidazol jest alternatywną opcją w leczeniu jawnej HE (stopień rekomendacji: II-3, B, 2). <p><u>Zapobieganie nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej</u></p> <p>1. Stan po epizodzie jawnej encefalopatii wątrobowej</p> <p>Obecnie brak jest randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych oceniających zastosowanie laktulozy w leczeniu podtrzymującym remisję jawnej encefalopatii wątrobowej. Niemniej, preparat ten jest nadal rekomendowany i stosowany w prewencji nawrotów HE. Wyniki otwartego badania jednośrodkowego wykazały, że zastosowanie laktulozy wiąże się ze zmniejszeniem częstości nawrotów HE u chorych z marskością wątroby. Z kolei, wyniki badania RCT wskazały na skuteczność laktulozy w zapobieganiu wystąpieniu epizodów encefalopatii wątrobowej będących konsekwencją krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Preparatem o największej, udokumentowanej skuteczności w zakresie wydłużenia czasu remisji encefalopatii wątrobowej u chorych po jednym lub dwóch wcześniejszych epizodach HE jest aktualnie ryfaksymina podawana w skojarzeniu z laktulozą.</p> <p>2. Encefalopatia wątrobowa po zabiegu przeszłyjnej śródwątrobowej przetoki wrotno-systemowej (TIPS)</p> <p>Od czasu wprowadzenia zabiegu TIPS do praktyki klinicznej w celu leczenia komplikacji w przebiegu nadciśnienia płucnego obserwowano, że wiąże się ona z ryzykiem wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej. Pierwotnie, w ramach profilaktyki wystąpienia epizodu encefalopatii wątrobowej po zabiegu TIPS, stosowano standardowe leczenie farmakologiczne HE. Wyniki jednego badania klinicznego wykazały jednak, że zarówno ryfaksymina, jak i laktuloza nie zapobiegają wystąpieniu encefalopatii wątrobowej związanej z utworzeniem przetoki wrotno-systemowej w stopniu większym niż placebo. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia encefalopatii wątrobowej po zabiegu TIPS uwarunkowane jest obecnie dokładną selekcją pacjentów do zabiegu.</p> <p>3. Encefalopatia wątrobowa związana z przetokami wrotno-systemowymi</p> <p>Nawroty epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u chorych z zachowaną funkcją wątroby mogą wskazywać na istnienie dużych, samoistnych przetok wrotno-systemowych (ang. portosystemic shunts; PSS). Niektóre typy przetok, np. przetoki śledzionowo-nerkowe poddają się skutecznej embolizacji wraz z szybkim cofaniem się objawów jawnej encefalopatii wątrobowej u pewnego odsetka pacjentów z dobrą funkcją wątroby.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące profilaktyki nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • laktuloza jest rekomendowana do stosowania w celu zapobiegania nawrotom encefalopatii wątrobowej po pierwotnym epizodzie HE (stopień rekomendacji: II-1, A, 1), • ryfaksymina podawana wraz z laktulozą jest rekomendowana w celu zapobiegania nawrotom encefalopatii wątrobowej po drugim epizodzie HE (stopień rekomendacji: I, A, 1), • rutynowe postępowanie profilaktyczne polegające na stosowaniu laktulozy lub ryfaksyminy nie jest zalecane w prewencji epizodów encefalopatii wątrobowej wywołanej zabiegami TIPS (stopień rekomendacji: III, B, 1).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymało 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Laktuloza Oszacowanie własne – wnioskowana technologia stosowana byłaby u około 20% chorych, którzy mieli wskazanie do stosowania laktulozy (ale okazała się nieskuteczna, mało skuteczna, lub nietolerowana)

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię	U części chorych wnioskowana technologia zastąpi stosowanie laktulozy (nieskutecznej, mało skutecznej lub nietolerowanej).
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Laktuloza
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Przeszczepienie wątroby – o ile możliwe - jest najskuteczniejszą metodą leczenia.
Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych/stosowanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	Rekomendowana technologia to stosowanie laktulozy z ewentualnym dodaniem rifaksyminy. Rekomendacje pochodzą z europejskiego i amerykańskiego towarzystwa chorób wątroby (EASL i AASLD). Journal of Hepatology 2014
Czy w ramach praktyki klinicznej są stosowane preparaty zawierające neomycynę i metronidazol w skojarzeniu lub bez z laktulozą?	Metronidazol, ze względu na objawy uboczne, nie nadaje się do przewlekłego stosowania w tym wskazaniu. Neomycyna była w przeszłości stosowana, aktualnie preferowana jest laktuloza.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 27), obecnie żadna z substancji nie jest współfinansowana ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest brak interwencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak interwencji	<p>„Zatem, zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego, jak i aktualną praktyką kliniczną w Polsce, jedyną opcją terapeutyczną odpowiednią do porównania z produktem leczniczym Tixteller® w długotrwałym stosowaniu w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej może stanowić laktuloza lub brak interwencji w przypadku chorych nietolerujących laktulozy. Jednocześnie należy podkreślić, że poziom i jakość dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej laktulozy stosowanej w profilaktyce nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej po wystąpieniu pierwszego epizodu jest umiarkowana ze względu na jednoosódkowy i otwarty charakter badania oceniającego efekty kliniczne ww. leku w analizowanym wskazaniu. Ponadto, zarówno krótko- jak i długotrwałe stosowanie laktulozy powoduje wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak: kurczowe bóle i wzdęcia brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej oraz nasilone lub trudne do przewidzenia biegunki, mogące prowadzić do hipowolemii. Co istotne, ww. działania niepożądane mogą nie tylko nasilać objawy encefalopatii, ale wiążą się także z obniżonym stopniem stosowania się chorych do zaleceń terapii (ang. compliance, adherence); w jednym badań klinicznych, do którego włączono 145 chorych z encefalopatią wątrobową, jedynie 31% pacjentów przyjmowało więcej niż 75% przepisanej ilości laktulozy. Dodatkowo, złe samopoczucie pacjentów w trakcie terapii laktulozą może także negatywnie wpływać na wyniki testów neuropsychologicznych.</p> <p>Należy również zaznaczyć, w wieloosódkowym badaniu RCT, którego wyniki stanowią podstawę do zarejestrowania produktu leczniczego Tixteller® w profilaktyce nawrotów encefalopatii wątrobowej, odpowiednio 91,4% oraz 91,2% pacjentów z grupy stosującej ryfaksyminę oraz placebo, otrzymywało jednocześnie laktulozę. W badaniu uczestniczyli pacjenci z marskością po co najmniej dwóch wcześniejszych epizodach jawnej encefalopatii wątrobowej pomimo standardowego postępowania polegającego na stosowaniu laktulozy. W związku z powyższym, uwzględnienie laktulozy jako odpowiedniego komparatora do porównania z ryfaksyminą w ramach planowanych analiz; klinicznej, farmakoekonomicznej i wpływu na budżet w kontekście proponowanego Programu lekowego, którego założenia oparto na metodologii i wynikach badania RCT, nie jest zasadne. Na podstawie opinii ekspertów ustalono jednak, że najczęściej przyjmowanym schematem terapeutycznym przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji będzie ten obejmujący również stosowanie laktulozy. Podsumowując, porównania dla wnioskowanej technologii uwzględnione w analizach HTA powinny obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryfaksymina (Tixteller®) + laktuloza vs. laktuloza + brak interwencji, • ryfaksymina (Tixteller®) vs brak interwencji. <p>Mając na uwadze projekt Programu lekowego, który zakłada długotrwałe stosowanie ryfaksyminy w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, jedynym odpowiednim komparatorem do porównania z interwencją wnioskowaną w analizowanym wskazaniu będzie brak interwencji.”</p>	<p>Wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Założenie Wnioskodawcy o braku refundowanego komparatora dla ryfaksyminy we wnioskowanym wskazaniu należy uznać za zasadne.</p> <p>Celem uzgodnionego programu lekowego jest leczenie pacjentów w wieku 18 lat i powyżej z przewlekłą encefalopatią wątrobową.</p> <p>W związku z powyższym, jako technologię alternatywną dla ryfaksyminy należy uznać laktulozę. Laktuloza jest wskazywana jako najczęściej stosowany lek pierwszego rzutu u chorych z jawną HE, zarówno przez ekspertów klinicznych, jak i w cytowanych rekomendacjach klinicznych oraz refundacyjnych. Ponadto koszt terapii laktulozą jest niski.</p> <p>W badaniach klinicznych włączonych do AKL większość pacjentów uprzednio było leczonych laktulozą. Ponadto w jednym z ramion pacjenci przyjmowali terapię skojarzoną ryfaksymina + laktuloza.</p> <p>Dodatkowo w cytowanych rekomendacjach praktyki klinicznej (AASLD/EASL 2014) wśród preparatów stosowanych w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej wymieniano: niewchłaniane disacharydy, rozgałęzione aminokwasy (BCAA), L-asparaginian L-ornityny (LOLA), probiotyki, inhibitory glutaminy, neomycynę, metronidazol, flumazenil, środki przeczyszczające oraz albuminy.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci w wieku >18 lat z rozpoznaniem encefalopatii wątrobowej	Nie podano	Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnych oraz ChPL Tixteller.
Interwencja	Tixteller (ryfaksymina) w dawce 550 mg/2x dobę	Nie podano	Dawkowanie zgodne z ChPL Tixteller.
Komparatory	brak interwencji (placebo)	Nie podano	W świetle rekomendacji American Association for the Study of Liver Diseases z 2014 roku (neomycyna lub metronidazol są wymieniane jako opcje terapeutyczne w leczeniu przewlekłej encefalopatii wątrobowej) należałoby uwzględnić neomycynę lub metronidazol jako technologie opcjonalne dla ocenianej. Ponadto wg AOTMiT nie powinno być ograniczeń w kryteriach włączenia do przeglądu w wyborze komparatora
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • 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) • 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). 	Nie podano	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności • wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi 	Nie podano	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim, włoskim oraz polskim, • ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad. 	Nie podano	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline - dostęp przez PubMed, Embase, 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. Jako datę wyszukiwania podano 17.05.2015.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia, za wyjątkiem kryteriów włączenia dla komparatora, tj. „brak interwencji (placebo)”. Według AOTMiT dobrą praktyką przeprowadzania przeglądu jest nieograniczanie możliwości wyboru komparatora dla ocenianego leku. Stwarza to możliwość doboru innych alternatywnych komparatorów w świetle istniejącej praktyki klinicznej.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline; EMBASE; The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (ryfaksymina) i jednostki chorobowej (encefalopatia wątrobowa). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22 i 23 marca 2016 roku.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie: *Courson, A.; Jones, G. M.; Twilla, J. D. Treatment of Acute Hepatic Encephalopathy: Comparing the Effects of Adding Rifaximin to Lactulose on Patient Outcomes. J Pharm. Pract. 2015.*

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w dawce 550 mg/2xdobę z placebo w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej: RFHE3001 (Bass 2010, Sanyal 2011, Neff 2013 - abstrakt) oraz badanie Ali i wsp. 2014.

Ponadto uwzględniono wyniki długoterminowego, otwartego badania typu open-label (RFHE3002), do którego włączono część pacjentów biorących udział w RCT RFFIE3001, a także przedstawiono wyniki analiz post-hoc opartych na danych z RCT RFFIE3001 oraz badania RFHE3002.

Ponadto do analizy włączono 3 retrospektywne badania obserwacyjne dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych/posteru (badania kohortowe: Neff 2012, Neff 2012), (badanie bez grupy kontrolnej: Preedy), 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 m.in. raporty opracowane przez European Medicines Agency oraz Food and Drug Administration, a także dodatkowo - badanie RCT Bajaj

i wsp. 2011 przeprowadzone w grupie chorych z minimalną encefalopatią wątrobową, którzy otrzymywali ryfaksyminę w dawce 1100 mg/dobę.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Randomizowane badania kliniczne; ryfaksymina vs placebo (ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa)			
<p>RFHE3001 (Bass 2010, Sanyal 2011, Neff 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Salix Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe (70 ośrodków klinicznych w USA, Kanadzie i Rosji), randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIAA, typ hipotezy superiority.</p> <p>Czas trwania badania: 5 grudnia 2005 - 15 sierpień 2008. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A)</p> <p>Pacjenci w wieku >18 lat z marskością wątroby i co najmniej 2 epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie ostatnich 6 miesięcy.</p> <p>Grupa badana: ryfaksymina 550 mg/2xdobę.</p> <p>Grupa kontrolna: Placebo.</p> <p>91,4% chorych w grupie badanej oraz 91,2% chorych w grupie kontrolnej stosowało jednocześnie laktulozę.</p> <p>Okres leczenia/ obserwacji: 6 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek > 18 lat, co najmniej 2 epizody jawnej encefalopatii wątrobowej (>2 punkty w skali Conna) w przebiegu marskości wątroby w czasie ostatnich 6 miesięcy, udokumentowana remisja w momencie rozpoczęcia badania (0 lub 1 punkt w skali Conna), stopień zaawansowania choroby wątroby <25 punktów w skali MELD. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> oczekiwanie na przeszczep wątroby w okresie 1 miesiąca po badaniu przesiewowym do próby klinicznej, rozpoznanie czynników wyzwalających epizody HE (w tym: krwawienia z przewodu pokarmowego, przebyty zabieg TIPSS w czasie ostatnich 3 miesięcy), przewlekła niewydolność nerek (poziom kreatyniny >2,0 mg/dl), niewydolność oddechowa, niedokrwistość (poziom hemoglobiny <8 g/dl), zaburzenia równowagi elektrolitowej (stężenie sodu <125 mmol/l, stężenie wapnia >10 mg/dl lub stężenie potasu <2,5 mmol/l), współistniejące infekcje, aktywne, bakteryjne zapalenie otrzewnej. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana: n=140. Grupa kontrolna: n=159.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową, czas do wzrostu nasilenia objawów HE w skali Conna, czas do wzrostu nasilenia ang. asterixis, zmiany stężenia amoniaku we krwi żyłnej, jakość życia, analiza bezpieczeństwa.
<p>Ali i wsp. 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Jednoośrodkowe (ośrodek kliniczny w Lahore, Pakistan), randomizowane badanie z grupą kontrolną, z potrójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIAA, superiority.</p> <p>Czas trwania badania: październik 2012 - kwiecień 2013.</p> <p>Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: średni (B); jakość</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> marskość wątroby o jakiegokolwiek etiologii, co najmniej 2 epizody jawnej encefalopatii wątrobowej (>2 punkty w skali Conna) w przebiegu marskości wątroby w czasie ostatnich 6 miesięcy, stopień zaawansowania choroby wątroby <25 punktów w skali MELD <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak epizodu HE na tle nadciśnienia wrotnego, analiza bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>wyników: średnia.</p> <p>Pacjenci z marskością wątroby o jakiegokolwiek etiologii i co najmniej 2 epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie ostatnich 6 miesięcy.</p> <p>Grupa badana: ryfaksymina 550 mg/ 2xdobę, n=63.</p> <p>Grupa kontrolna: Placebo. n=63.</p> <p>Wszyscy pacjenci w grupie badanej oraz grupie kontrolnej otrzymywali jednocześnie laktulozę.</p> <p>Okres leczenia/ obserwacji: 6 miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na ryfamycynę i jej pochodne, - stężenie wapnia w surowicy >10 mg/dl, • rak wątrobowo-komórkowy, • przewlekła niewydolność nerek, • niewydolność oddechowa, • zaburzenia układu sercowo-naczyniowego. <p>Pacjenci przyjęci do szpitala z epizodem HE wywołanym: 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 byli włączeni do badania pod warunkiem wcześniejszego wyleczenia ww. zaburzeń.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana n=63.</p> <p>Grupa kontrolna: n=63.</p>	
Randomizowane badania kliniczne; ryfaksymina vs placebo (ocena profilu bezpieczeństwa)			
<p>Bajaj i wsp., 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant M01-RR00058, National Institutes of Health, Salix Pharmaceuticals</p>	<p>Dwuośrodkowe (ośrodki kliniczne w Wisconsin, USA), randomizowane badanie z grupą kontrolną, z podwójnym zamaskowaniem, grupy równoległe, typ IIAA</p> <p>Czas trwania badania: październik 2007 - luty 2010.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: poziom dowodów naukowych: wysoki (A).</p> <p>Pacjenci z marskością wątroby oraz upośledzeniem funkcji poznawczych wskazującym na subkliniczną (minimalną) postać encefalopatii wątrobowej.</p> <p>Grupa badana: ryfaksymina 550 mg/ 2xdobę, n=21.</p> <p>Grupa kontrolna: Placebo, n=21.</p> <p>Okres leczenia/ obserwacji: 8 tygodni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejszy epizod jawnej encefalopatii wątrobowej, • nadużywanie alkoholu lub niedozwolonych leków w czasie poprzednich 6 miesięcy, • brak aktualnej aktywności w zakresie kierowania <ul style="list-style-type: none"> • samochodem, • zbyt duże upośledzenie funkcji umysłowych wykazane w odpowiednim teście, • równoczesne stosowanie innych antybiotyków, • nadwrażliwość na ryfaksyminę, ryfamycynę lub • ryfampicynę. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana: n=21.</p> <p>Grupa kontrolna: n=21.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wpływ choroby na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi (analiza m.in. czasu reakcji, zaburzeń uwagi oraz koordynacji ruchowej). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza bezpieczeństwa, • stopień upośledzenia funkcji poznawczych, • stopień nasilenia marskości wątroby, • jakość życia, • stężenie mediatorów stanu zapalnego.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz opis pozostałych badań włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 14.4. "Charakterystyki Badań Klinicznych Włączonych Do Analizy Klinicznej (Ang. Critical Appraisal) Oraz Charakterystyki Wyjściowe Populacji Pacjentów Biorących Udział W Tych Badaniach" AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza
Ocena jakości życia	The Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) 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.
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 - senność lub półsnupek, splątanie, duża dezorientacja, zachowania dziwaczne; 4 - śpiączka.
Nasilenie drżenia grubofalowego rąk (ang. asterixis)	0 - brak ruchów trzępczących rąk, 1 - kilka ruchów trzępczących rąk, 2 - okazjonalne ruchy trzępczące rąk, 3 - częste ruchy trzępczące rąk, 4 - prawie bezustanne ruchy trzępczące rąk.
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 żyłaków przełyku.
Skala MELD (ang. Model for End-stage Liver Disease)	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.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono następujące randomizowane badania kliniczne porównujące ryfaksyminę z placebo:

- RFHE3001 (ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa)
- Ali i wsp., 2014 (ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa)
- Bajaj i wsp., 2011 (ocena profilu bezpieczeństwa)

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad. Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności badanie scharakteryzowano pod względem:

- zastosowanej randomizacji,
- wykorzystanej właściwej metody randomizacji,
- zastosowanego zamaskowania,
- rodzaju zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utraty pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych i włączone do bieżącej analizy 2 badania kliniczne RFHE3001 i Ali i wsp., 2014 były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych). Obydwa RCT uzyskały 4 punkty w 5-stopniowej skali Jadad, m.in. ze względu na zastosowanie randomizacji blokowej ze stratyfikacją w badaniu RFHE3001 oraz brak opisu metody randomizacji w publikacji Ali i wsp., 2014. Obydwa badania zaprojektowano jako *superiority* weryfikujące hipotezę o wyższości jednej interwencji nad drugą.

RCT Bajaj i wsp., 2011 (podtyp IIA, *superiority*) uwzględnione 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.

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale).

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych.

Szczegółową ocenę jakości badań randomizowanych (dla ryfaksyminy) włączonych do AKL przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Ocena w skali Jadad dla badania RFHE3001 oraz Ali i wsp., 2014

	Badanie RFHE3001			Badanie Ali i wsp., 2014		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	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	-
SUMA PUNKTACJI		4			4	

Tabela 14. Ocena w skali Jadad dla badania Bajaj i wsp., 2011

	Badanie Bajaj i wsp., 2011		
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	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	-

metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
Suma		3	

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- 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 RFHE3001, Ali i wsp., 2014,
- 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 oraz w badaniu Ali i wsp., 2014 miał charakter złożonego punktu końcowego, będącego sumą zmian kilku parametrów,
- przeprowadzenie meta-analizy wyników badań RFHE3001 oraz Ali i wsp., 2014 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 Ali i wsp., 2014. Ponadto, autorzy badania Ali i wsp., 2014 wskazali na dodatkowe różnice pomiędzy badaniem RFHE3001 przeprowadzonym w krajach zachodnich, a badaniem Ali i wsp., 2014 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 została przeprowadzona w populacji pacjentów z północnoamerykańskich ośrodków klinicznych (USA i Kanada) z wykluczeniem populacji chorych z rosyjskich ośrodków klinicznych (brak walidacji testu CLDQ),
- długoterminowe, nierandomizowane badanie kliniczne o akronimie RFHE3002 będące przedłużeniem (ang. open-label maintenance; OLM) randomizowanego badania RFHE3001 zostało przeprowadzone w sposób niezamaskowany i bez grupy kontrolnej,
- w badaniu RCT RFHE3001 nie zdefiniowano zależności pomiędzy stopniem zaawansowania marskości wątroby w skali MELD a ryzykiem wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, podczas gdy w badaniu Ali i wsp., 2014 wykazano taką zależność,
- większość pacjentów w badaniu RFHE3001 wykazywała umiarkowany stopień zaawansowania marskości wątroby (<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 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,
- dwie spośród 3 uwzględnionych analiz post-hoc opartych na wynikach badań RFHE3001 oraz RFHE3002, dostępne były tylko w postaci abstraktów konferencyjnych,
- 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 Neff 2012, Preedy
- retrospektywne badania kliniczne odnalezione w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych oraz dostarczone przez Zamawiającego, dostępne były tylko w postaci abstraktów konferencyjnych/posterów,

- 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 zidentyfikowano tylko 1 przegląd systematyczny z meta-analizą,
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- ze względu na zastosowanie randomizacji blokowej ze stratyfikacją w badaniu RFHE3001, uzyskało ono umiarkowanie wysoką ocenę w skali Jadać wynoszącą 4 punkty na 5 możliwych, w publikacji Bass 2010 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),
- badanie RFHE3001 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,
- ze względu na brak opisu metody randomizacji (brak możliwości weryfikacji jej poprawności) w referencyjnej publikacji, uwzględnione badanie RCT Ali i wsp., 2014 uzyskało umiarkowanie wysoką ocenę w skali Jadać wynoszącą 4 punkty na 5 możliwych,
- badanie RCT Ali i wsp., 2014 przeprowadzono w 1 ośrodku klinicznym w Pakistanie i uwzględniało małą liczbę pacjentów (63 chorych w każdej grupie),
- w publikacji 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 Ali i wsp. 2014 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 RFHE3001 było nadmierne spożywanie alkoholu, z kolei u pacjentów w badaniu Ali i wsp., 2014 marskość wątroby wynikała przede wszystkim z wirusowego zapalenia wątroby,
- w badaniu Ali i wsp., 2014 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 (Neff 2012) niemożliwa jest ocena ich poziomu wiarygodności w skali NOS.

Dodatkowe ograniczenia AKL zidentyfikowane przez analityków:

- Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z przewlekłą encefalopatią wątrobową.
- Według AOTMiT wnioskodawca dostarczył ograniczoną liczbę dodatkowych dowodów na długotrwałą efektywność ryfaksyminy.
- Brak badań, które stanowiłyby podstawę oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa ryfaksyminy w populacji pacjentów z rozpoznaną zakrzepicą żyły wrotnej, u których wystąpił epizod jawnej encefalopatii wątrobowej (subpopulacja pacjentów wskazana w kryteriach kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego).
- **Istnieje niepewność wnioskowania nt. wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem w badaniu RFHE3001.** Mianowicie analiza jakości życia została przeprowadzona jedynie w populacji pacjentów z USA i Kanady z wykluczeniem populacji chorych z Rosji. Dodatkowo NICE w rekomendacji z 2015 roku zamieścił następującą informację: podmiot dla ocenianego leku wskazał, że nie było istotnych różnic między rifaksyminą i placebo w zmianie jakości życia w odniesieniu do stanu wyjściowego, mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 i skali senności Epworth (ang. Epworth

Sleepiness Scale, ESS). **Brak informacji w publikacji do badania RFHE3001 oraz w AKL wnioskodawcy odnośnie zastosowania ww. kwestionariuszy w ocenie jakości życia badanych pacjentów.**

Jednocześnie w raporcie ERG 2013 wymieniono inne drugorzędowe punkty końcowe (nie raportowane w publikacji do badania RFHE3001 oraz w AKL wnioskodawcy) między innymi: czas do wystąpienia spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, średnia zmiana punktacji w skali ESS i SF-36 w stosunku do wartości wyjściowych.

- W RCT RFHE3001 odnotowano obrzęki obwodowe u 9 (14,8%) pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone z ryfaksyminy i laktulozy oraz u 5 (7,5%) pacjentów przyjmujących monoterapię laktulozy. Zwiększenie o ok. 50% częstości obrzęków obwodowych w grupie ryfaksyminy jest niepokojącym zjawiskiem, (nawet jeżeli nie wykazano istotności statystycznej) ponieważ może wiązać się z uszkodzeniem i tak niewydolnej wątroby. W związku z tym powinny być wdrożone badania mające na celu wyjaśnienie ww. zjawiska.
- **Wyniki RCT ALI 2014 są sprzeczne z wynikami RCT RFHE3001 w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego: wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej.** Mianowicie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, stwierdzono większą częstość występowania encefalopatii w grupie leczonej ryfaksymina [n=16 (25,4%)], w porównaniu do grupy kontrolnej [n=14 (22,2%)].
- Autorzy badania Ali i wsp. 2014 wskazali na dodatkowe różnice pomiędzy badaniem RFHE3001 przeprowadzonym w krajach zachodnich, a badaniem Ali i wsp. 2014 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.
- Wnioskodawca nie przeprowadził bezpośredniego porównania ryfaksyminy z aktywnym komparatorem, np. neomycyną lub metronidazolem, co obniża wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa ryfaksyminy. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano badanie Miglio 1997, w którym porównywano efektywność ryfaksyminy z neomycyną „Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial”.
- Do badania Ali i wsp. 2014 włączono populację chorych bez względu na wiek, natomiast do uzgodnionego programu lekowego mają być kwalifikowani pacjenci w wieku powyżej 18 lat.
- Według AOTMiT RFHE3001 jest badaniem wysokiej jakości. Należy zauważyć, że grupy były podobne pod względem wartości wyjściowych, chociaż więcej mężczyzn było w grupie placebo (67%) niż w grupie ryfaksyminy (54%).
- Istotnym ograniczeniem badania RFHE3001 wydaje się brak danych mikrobiologicznych dotyczących oceny oporności bakterii jelitowych na długotrwałe stosowanie ryfaksyminy. W ChPL dla produktu Tixteller zamieszczono jedynie krótką informację o 3 dniowym badaniu klinicznym oceniającym zmiany wrażliwości na leki flory jelitowej u pacjentów z biegunką podróżnych, a także krótką notę o rozwoju oporności w prawidłowej florze bakteryjnej po wielokrotnym podaniu dużych dawek ryfaksyminy. Brak jest natomiast informacji o ryzyku długotrwałego stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania takich jak ryfaksymina, które znacząco niszczą mikroflorę jelitową i jego wpływu na rozwój lekoopornych szczepów. W publikacji RFHE3001 wspomniano, że u 2 pacjentów stosujących ryfaksyminę raportowano infekcję *Clostridium difficile* spowodowane antybiotykoterapią. Infekcje nie wystąpiły u żadnego z pacjentów z grupy placebo. W badaniu Mullen 2014 zarejestrowano infekcje *Clostridium difficile* u 6 pacjentów leczonych ryfaksymina jednakże autorzy publikacji stwierdzili, że odsetek zainfekowanych pacjentów był podobny w stosunku do pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. Biorąc pod uwagę czas trwania terapii uwzględniony w Programie lekowym (24 tygodnie lub w przypadku świadczeniobiorców zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby do 96 tygodni) wydaje się słuszne uwzględnienie ryzyka i skutków pojawienia się lekoopornych szczepów bakteryjnych (nie tylko *Clostridium difficile*). Sam wnioskodawca w raporcie wskazuje, że „Istotną kwestią z zakresu bezpieczeństwa terapii pozostaje długotrwałe stosowanie ryfaksyminy jak do 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*”. Ponadto kwestia rozwoju lekooporności u pacjentów długotrwałe stosujących ryfaksyminę została również wspomniana w raporcie PBAC 2013, w którym zalecano ocenę oporności bakterii między innymi w kwestii oceny skutków długotrwałego stosowania ryfaksyminy u indywidualnych chorych, a także wymogów monitorowania narastającej lekooporności, jak i

uwzględnienia w badaniach klinicznych punktu końcowego związanego z oceną oporności u bakterii. W związku z powyższym należałoby przeanalizować ryzyko wystąpienia oporności we wnioskowanej populacji na stosowanie ryfaksyminy, zwracając uwagę na możliwość jej stosowania do 96 tyg. w ramach uzgodnionego programu lekowego.

- W toku wyszukiwania dowodów pierwotnych odnaleziono badanie retrospektywne (Courson, A.; Jones, G. M.; Twilla, J. D. *Treatment of Acute Hepatic Encephalopathy: Comparing the Effects of Adding Rifaximin to Lactulose on Patient Outcomes. J Pharm. Pract. 2015*), którego głównym celem było zbadanie korzyści, wynikających z dodania rifaksyminy do laktulozy w leczeniu ostrego HE. Cele szczegółowe obejmowały określenie wpływu terapii skojarzonej (z laktulozy i ryfaksyminy) na długości hospitalizacji i wskaźnik remisji. Spośród 173 pacjentów włączonych do badania 87 (50%) otrzymywało laktulozę w monoterapii, 62 (36%) leczenie skojarzone, a 24 (14%) terapię zmodyfikowaną. Mediana długości hospitalizacji wyniosła 6 dni w grupie otrzymującej monoterapię i 8 dni w grupie otrzymującej leczenie skojarzone ($p = 0,9$). Po 180 dniach terapii zaobserwowano mniej przypadków nawrotów epizodów HE u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, w porównaniu do pacjentów otrzymujących monoterapię (2,4% vs 16,2%, $p = 0,02$). Według autorów niniejszego badania, dodanie ryfaksyminy do laktulozy w leczeniu ostrego HE nie zmniejsza długości hospitalizacji, aczkolwiek zmniejsza liczbę powtórnych epizodów HE.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT);

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	-

W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, stwierdzono większą częstość występowania encefalopatii w grupie leczonej ryfaksyminą, jednakże różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w AKL wnioskodawcy.

Synteza jakościowa

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. 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 $< 0,05$).

Synteza ilościowa

Wnioskodawca przeprowadził ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz, jednakże ze względu na zidentyfikowane różnice w obrębie włączonych badań, odstąpił od przeprowadzenia meta-analizy.

Komentarz analityków

W przedłożonej analizie klinicznej, wnioskodawca wykonał jakościową i ilościową syntezę wyników włączonych do analizy badań. Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

W analizie wnioskodawcy przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu.

W ramach analizy heterogeniczności badań RFHE3001 oraz Ali i wsp. 2014 zidentyfikowano różnice odnośnie definicji wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej oraz brak innych wspólnych punktów końcowych.

W przypadku badania RFHE3001 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.

Dodatkowo, do badania RFHE3001 włączono pacjentów w wieku >18 lat, natomiast do badania Ali i wsp. 2014 włączono pacjentów bez względu na wiek.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Ze względu na **brak refundowanego komparatora** dla wnioskowanej interwencji, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust.3 ustawy o refundacji.

RCT RFHE3001 (Bass i wsp., 2010, Sanyal i wsp 2011, Neff i wsp. 2013 - abstrakt, raport FDA 2010)

Wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej

Tabela 16. Skuteczność kliniczna ryfaksyminy względem placebo; czas od randomizacji do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT)

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

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie (IS) wydłużeniem czasu do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT)

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]

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna ryfaksyminy względem placebo; składowe pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego - wystąpienie przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT)

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 >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	3 (2,1%)	15 (9,4%)	0,23 [0,07; 0,71]	0,0088

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej definiowanego zarówno jako nasilenia objawów >2 punkty według skali Conna, jak i równoczesny wzrost nasilenia objawów w skali Conna oraz nasilenia drżenia grubofalowego rąk o 1 punkt względem wartości wyjściowej wynoszącej 0 w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Tabela 19. 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);

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

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z IS 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.

Tabela 20. Skuteczność kliniczna ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w subpopulacji pacjentów z marskością wątroby o etiologii HCV

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	16 (26,2%)	32 (47,8%)	0,55 [0,33; 0,88]	0,014	5 [3; 22]

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z IS 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.

Hospitalizacje

Tabela 21. Skuteczność kliniczna ryfaksyminy względem placebo; czas od randomizacji do pierwszej hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową (ITT)

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

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z IS wydłużeniem czasu do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna ryfaksyminy względem placebo; hospitalizacja związana z encefalopatią wątrobową (ITT)

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]

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z IS mniejszym ryzykiem hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Nasilenie objawów w skali Conna

Tabela 23. Skuteczność kliniczna ryfaksyminy względem placebo; czas do wzrostu nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna (ITT)

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

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z IS wydłużeniem czasu do wystąpienia nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej, m.in. pogorszenia funkcji umysłowych, w skali Conna w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Tabela 24. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ryfaksyminy względem placebo; wzrost nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna (ITT)

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]

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z IS mniejszym ryzykiem nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej, m.in. pogorszenia funkcji umysłowych, w skali Conna w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Ocena jakości życia

W analizie wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów z marskością wątroby włączonych do RCT 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).

Tabela 25. Skuteczność kliniczna ryfaksyminy względem placebo; wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia; kwestionariusz Chronic Liver Disease Questionnaire (ITT)

Oceniana domena	Wartość p dla różnicy między grupami
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

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z IS poprawą jakości życia pacjentów, która oceniano za pomocą kwestionariusza CLDQ fang. Chronic Liver Disease Questionnaire) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

RCT Ali i wsp. 2014**Tabela 26. Skuteczność kliniczna ryfaksyminy względem placebo; wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (ITT);**

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	-

W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, stwierdzono większą częstość występowania encefalopatii w grupie leczonej ryfaksymina, jednakże różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej.

Otwarte badanie kliniczne RFHE3002 (Mullen i wsp. 2014)

W otwartym badaniu o akronimie RFHE3002 będącym przedłużeniem badania RCT o akronimie RFHE3001 mediana czasu ekspozycji na ryfaksyminę w całkowitej populacji chorych poddanych terapii analizowanym preparatem wynosiła 427,0 dni, a wskaźnik PYE - 510,5 osobo-lat.

W okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące wskaźnik hospitalizacji związanych z encefalopatią wątrobową wyniósł 0,21 zdarzenia na osobo-rok [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 ryfaksymina dopiero w ramach otwartej fazy badania 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]).

Dodatkowo, wskaźnik hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn w trakcie długotrwałej terapii ryfaksymina w ramach otwartej fazy badania RFHE3002 był niższy niż w historycznej grupie otrzymującej placebo w fazie randomizowanej badania RFHE3001.

Czas do wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej pozostawał zbliżony w grupie chorych stosujących ryfaksyminę w ramach RCT RFHE3001 oraz w nowej grupie pacjentów rozpoczynających stosowanie ryfaksyminy w badaniu RFHE3002 ($p=0,3487$). Analogicznie, wystąpienie przełomowego epizodu jawnej HE raportowano u zbliżonego odsetka pacjentów z grupy poddanej leczeniu ryfaksymina 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.

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; $p<0,0001$).

Analizy post-hoc oparte na wynikach badań RFHE3001 i RFHE3002 (Bajaj i wsp. 2014 Neff i wsp. 2013 Bannister i wsp. 2014)

W analizie post-hoc opisanej w publikacji Bajaj 2014 uwzględniono pacjentów, którzy w ramach RCT RFHE3001 przydzieleni zostali do grupy przyjmującej placebo przez okres 6 miesięcy, a następnie zostali włączeni do otwartego badania open-label Mullen 2014 i poddani terapii ryfaksymina przez okres 24 miesięcy ($N=82$).

Wskaźnik częstości występowania przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii ryfaksymina w badaniu Mullen 2014 (0,42 zdarzenia/osobo-rok) względem stosowania placebo w 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 ryfaksymina (zamiast placebo) w celu uniknięcia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy wyniosła 3.

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 Mullen 2014. Wynik ten wskazuje na IS 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 Mullen 2014.

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 Mullen 2014 ($n=13$); epizod jawnej HE tylko w otwartym badaniu Mullen 2014 ($n=1$); 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 Mullen 2014 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 Mullen 2014 ($13,2 \pm 3,5$).

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 Mullen 2014 (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 IS ($p=0,365$). Ponadto, w czasie pierwszych 6 miesięcy podawania ryfaksyminy w otwartym badaniu Mullen 2014 nie obserwowano zmniejszenia częstości hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn.

W publikacji Neff 2013 (dostępnej tylko w postaci abstraktu) przedstawiono wyniki analizy post-hoc opartej na zagregowanych danych z RCT RFHE3001 oraz badania open-label maintenance RFHE3002 i porównujące 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 laktulozą. 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.

W analizie post-hoc opisanej w publikacji Bannister 2014 (dostępnej w tylko postaci abstraktu) uwzględniono dane pochodzące od 322 pacjentów biorących udział w badaniu Mullen 2014. 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 IS różnicy pomiędzy przeżyciem pacjentów z jednym lub dwoma wcześniejszymi epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej ($p=0,899$), obserwowano natomiast IS różnicę pomiędzy przeżyciem chorych z jednym lub dwoma epizodami HE, a większą liczbą epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w historii choroby ($p < 0,001$).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

RCT RFHE3001 (Bass i wsp., 2010, Sanyal i wsp 2011, Neff i wsp. 2013, raport FDA 2010)

Zgon

W analizowanym badaniu odnotowano mniejszą ilość zgonów w grupie pacjentów stosujących ryfaksymię w porównaniu do placebo (9 vs 11).

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa ryfaksyminy względem placebo; zgon z jakichkolwiek przyczyn (ITT)

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	-

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem IS różnic w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Jakiekolwiek działania niepożądane

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa ryfaksyminy względem placebo; jakiekolwiek działania niepożądane [raportowane u >5% chorych w jednej z grup] (ITT)

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

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem IS 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.

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa ryfaksyminy względem placebo; najczęściej raportowane działania niepożądane w subpopulacji pacjentów z marskością wątroby o etiologii HCV (ITT)

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	-

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem IS 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 30. Profil bezpieczeństwa ryfaksyminy względem placebo; działania niepożądane o łagodnym, umiarkowanym i dużym nasileniu (ITT)

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	-

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem IS różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych o łagodnym, umiarkowanym lub dużym nasileniu w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Ciężkie działania niepożądane

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa ryfaksyminy względem placebo; jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane (ITT);

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	-

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem IS różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa ryfaksyminy względem placebo; ciężkie działania niepożądane [raportowane u >2% chorych w jednej z grup (nie uwzględniono encefalopatii wątrobowej)] (ITT)

Punkt końcowy	Grupa badana ryfaksymina N=140	Grupa kontrolna placebo N=159	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95%CI]
Anemia	4 (2,9%)	0 (0,0%)	8,65 [1,20; 62,26]	<0,05	35
Wodobrzusze	4 (2,9%)	4 (2,5%)	1,14 [0,32; 4,08]	>0,05	-
Żylaki przetyku	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	-

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem IS różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak: wodobrzusze, żylaki przetyku, zapalenie płuc, wymioty, uogólnione obrzęki, marskość wątroby, zapalenie tkanki łącznej lub ostra niewydolność nerek w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy,
- IS większym ryzykiem wystąpienia anemii. Parametr NNH wyniósł 35, co oznacza, że podawanie ryfaksyminy zamiast placebo 35 pacjentom wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii dodatkowo u 1 chorego w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

RCT Ali i wsp. 2014

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa ryfaksyminy względem placebo; zgon z jakiegokolwiek przyczyn (ITT)

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

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem IS różnic w zakresie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Otwarte badanie kliniczne RFHE3002 (Mullen i wsp. 2014)

Częstość występowania jakiegokolwiek 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 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 RFHE3002 były zbliżone do tych raportowanych dla ogólnej populacji chorych poddanych terapii ryfaksyminą, zarówno w badaniu RCT, jak i w ramach RFHE3002.

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 RFHE3002) 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.

W łącznej populacji pacjentów stosujących ryfaksyminę, 76 chorych zmarło w trakcie 24 miesięcy trwania terapii (8 zgonów raportowano >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 były podobne do tych raportowanych w badaniu RCT o akronimie RFHE3001.

Analizy post-hoc oparte na wynikach badań RFHE3001 i RFHE3002 (Bajaj i wsp. 2014 Neff i wsp. 2013 Bannister i wsp. 2014)

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 RFHE3002 była zbliżona do tej raportowanej przez tych samych pacjentów w trakcie stosowania placebo w ramach badania RCT. Do ciężkich działań niepożądanych najczęściej raportowanych (u >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 RFHE3002 było porównywalne do ryzyka raportowanego w trakcie przyjmowania przez nich placebo w badaniu RCT

W czasie 6-miesięcznej terapii ryfaksyminą w badaniu RFHE3002 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.

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

Częstość działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym była istotnie statystycznie wyższa w przypadku jednoczesnego stosowania ryfaksyminy z laktulożą w porównaniu do monoterapii ryfaksyminą (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 laktulożą 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 laktulożą należały: nudności, bóle brzucha oraz wodobrzusze.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

RCT Bajaj 2011

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, okres leczenia wynosił 8 tygodni.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa ryfaksyminy względem placebo; jakiegokolwiek działania niepożądane w populacji pacjentów z minimalną encefalopatią wątrobową (ITT)

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	-

Podanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem IS 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 zaparc 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.

Dowody niższej jakości

Dodatkowo w analizie klinicznej uwzględniono:

- 2 retrospektywne badania obserwacyjne (Neff 2012, Neff 2012),
- 1 retrospektywne badanie obserwacyjne dostarczone przez Zamawiającego (Preedy).

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 wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych/posteru.

W ramach badania Neff 2012 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 laktulozą 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.).

Wyniki drugiego badania Neff 2012 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 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 laktulożą; w wyniku monoterapii ryfaksyminą obserwowano wydłużenie czasu do ponownego przyjęcia do szpitala względem innych schematów leczenia.

W abstrakcie konferencyjnym dostarczonym przez Zamawiającego (Preedy) 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 IS 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).

Opisy przypadków

W publikacji Lutz 2014 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. 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 niewchłaniały 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. Należy jednocześnie wskazać na wyniki badania RCT Abdullah 2015 przeprowadzonego z pojedynczym zamaskowaniem, 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 Patel 2013 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.

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

European Medicines Agency (EMA) Charakterystyka Produktu Leczniczego Tixteller®

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.

Tabela 35. Działania niepożądane występujące u >5% pacjentów otrzymujących ryfaksyminą oraz z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo w badaniu RFHE3001

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie	Placebo N=159	Ryfaksyminą IM=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%)
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: > 1/10; często: > 1/100 do < 1/10; niezbyt często: > 1/1000 do < 1/100; rzadko: > 1/10000 do < 1/1000; bardzo rzadko: < 1/10000; nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tabela 36. Działania niepożądane, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zakażenie Clostridium, zakażenie dróg moczowych, zakażenie drożdżakowe	zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	adłowstręt 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 naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia naczyniowe	-	nagle zacierwienie 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 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

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 pg.

Food and Drug Administration (FDA)

W dokumencie FDA 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.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

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

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy 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 >18 lat.

Skuteczność

Randomizowane badania kliniczne i prospektywne badanie bez grupy kontrolnej:

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania o akronimie RFHE3001 wykazała, że zastosowanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, wiąże się z:

- istotnym statystycznie 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 wydłużeniem czasu do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową,
- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej,
- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową,
- istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wzrostu nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna >2 punktów,
- istotnie statystycznie większą redukcją stężenia amoniaku we krwi żyłnej,
- istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów ocenianą za pomocą kwestionariusza CLDQ,
- istotnie statystycznie 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 różnicy odnośnie ryzyka hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn,
- brakiem istotnej statystycznie różnicy odnośnie czasu do wzrostu nasilenia drżenia grubofalowego rąk (ang. asterixis). jednocześnie 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 ryfaksyminą w skojarzeniu z laktulozą.

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 różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Wyniki RCT ALI 2014 są sprzeczne z wynikami RCT RFHE3001 w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego: wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej. Mianowicie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, stwierdzono większą częstość występowania encefalopatii w grupie leczonej ryfaksyminą [n=16 (25,4%)], w porównaniu do grupy kontrolnej [n=14 (22,2%)].

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 Ali i wsp. mogły wykazywać oporność w odniesieniu do stosowanej ryfaksyminy. Jednocześnie autorzy badania Ali i wsp. Nie przedstawili dowodów potwierdzających ww. tezę.

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 Neff 2012 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.

Bezpieczeństwo

Randomizowane badania kliniczne i prospektywne badanie bez grupy kontrolnej:

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie 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,
- brakiem istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu Ali i wsp.

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.

Wyniki otwartego badania RFHE3002 wykazały, że długotrwałe (>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 RFHE3001) wiąże się ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji związanych z HE, jak i hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn, bez jednoczesnego wzrostu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, a także ryzyka zgonu. P

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.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Profil bezpieczeństwa oraz częstość występowania jakichkolwiek lub ciężkich działań niepożądanych w wyniku długoterminowego stosowania ryfaksyminy przez 24 miesiące (badanie RFHE3002) były zbliżone do obserwacji z badania RCT, w którym lek podawano przez 6 miesięcy (badanie RFHE3001). 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.

Dodatkowo patrz rozdział 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller (550 mg ryfaksyminy; 56 tabl.) w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawniej encefalopatii wątrobowej.

Porównywane interwencje

Interwencja wnioskowaną jest stosowanie produktu Tixteller® (ryfaksymina, 56 tabletek po 550 mg) w dawce 1100 mg na dobę, w połączeniu ze standardową opieką pacjenta, natomiast komparatorem jest standardowa opieka pacjenta.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił identyfikacją randomizowanego badania klinicznego wskazującego na wyższość wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie stosowaną między innymi w zakresie:

- zmniejszenia częstotliwości i wydłużenia okresu do wystąpienia epizodu jawniej encefalopatii wątrobowej;
- zmniejszenia częstotliwości i wydłużenia okresu do wystąpienia epizodu jawniej encefalopatii wątrobowej wymagającej hospitalizacji;
- poprawy jakości życia ocenianej w ramach kwestionariusza Chronić Liver Disease Questionnaire;

Dodatkowo wykazano, że epizod jawniej encefalopatii wątrobowej związany jest zarówno z pogorszeniem jakości życia jak i wyższym prawdopodobieństwem zgonu, w związku z czym wnioskodawca zakłada, że stosowanie wnioskowanej technologii pośrednio zmniejsza ryzyko zgonu pacjentów z analizowanej populacji w długim okresie obserwacji.

Komentarz AOTMiT: Wnioskodawca przedstawił wyniki badań dotyczących zastosowania ryfaksyminy w innym niż wnioskowane wskazaniu tj.: w leczeniu epizodu jawniej encefalopatii, gdzie zaobserwowano istotną redukcję ryzyka zgonu (Sharma BC 2013, Kimer N 2014, Vlachogiannakos J 2013).

Populacja

Populacja wskazana przez wnioskodawcę obejmuje dorosłych pacjentów z: marskością i niewydolnością (niewydolność wątroby wyrażona encefalopatią wątrobową w skali 1-2 wg klasyfikacji Conna) wątroby; nawracającą encefalopatią wątrobową (u chorych z marskością wątroby zakwalifikowanych do przeszczepu wątroby); nawracającą encefalopatią wątrobową (u chorych z prawidłową funkcją miększu wątroby, z zakrzepicą żyły wrotnej, z obecnością zespołów wrotno-żylnych), po hospitalizacji z powodu encefalopatii wątrobowej.

Komentarz AOTMiT: Badanie 3001 nie obejmowało pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu wątroby oraz pacjentów z nawracającą encefalopatią wątrobową (z prawidłową funkcją mięszu wątroby, z zakrzepicą żyły wrotnej, z obecnością zespoleń wrotno-żylnych).

Podstawowe założenia modelu

W analizie ekonomicznej posłużono się kohortowym modelem Markowa dostarczonym przez wnioskodawcę i dostosowanym do polskich warunków. Pierwotnie model został opracowany na potrzeby procesu refundacyjnego w W. Brytanii, była to druga wersja modelu opisana jako „Alternative representation of Norgine’s model” (ERG 2013). Elektroniczną wersję modelu przekazano w arkuszu MsExcel. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnym horyzoncie czasowym (26 lat). Długość cyklu Markowa wynosi 1 miesiąc. W modelu niezastosowano korekty połowy cyklu, ze względu na długość cyklu.

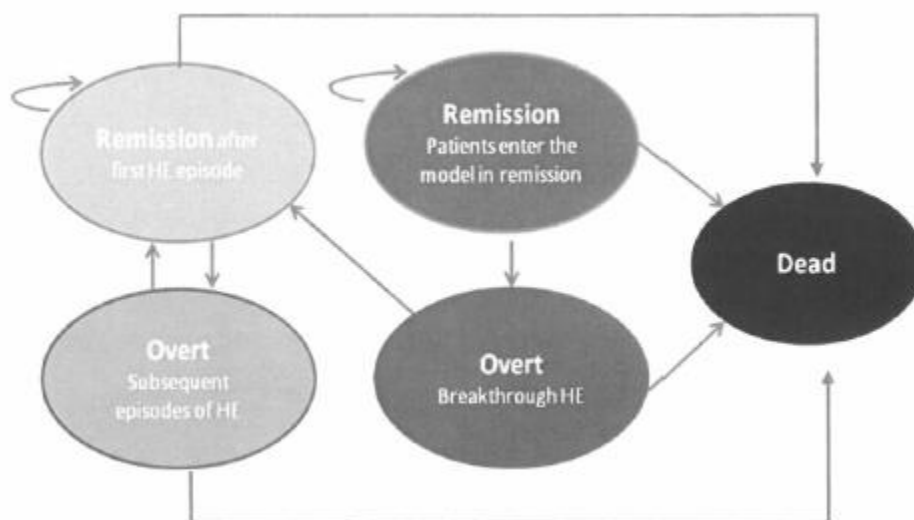
W modelu Markowa wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- „Remission” („Remission Patients enter the model after remission” i „Remission after first HE episode” patrz Rysunek 1.) – to stan uwzględniający pacjentów bez epizodu lub po epizodzie jawnej encefalopatii wątrobowej (utajona encefalopatia wątrobowej). Model uwzględnia dwie prezentacje tego stanu: remisja przed wystąpieniem epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w horyzoncie analizy oraz remisja po pierwszym i kolejnych epizodach jawnej encefalopatii wątrobowej w horyzoncie analizy;
- „Overt” („Overt breakthrough HE” i „Overt subsequent episodes of HE” patrz Rysunek 1.) - to stan przejściowy uwzględniający pacjentów z epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej w horyzoncie analizy. Model uwzględnia dwie prezentacje tego stanu: pierwszy epizod jawnej encefalopatii wątrobowej w horyzoncie obserwacji oraz kolejny epizod jawnej encefalopatii wątrobowej (epizody wśród pacjentów przeżywających po pierwszym epizodzie jawnej encefalopatii w horyzoncie analizy);
- „Dead” – stan absorbujący, uwzględniający pacjentów umierających w kolejnych cyklach analizy;

Początkowo pacjenci zostają przyporządkowani w modelu do stanu „Remission” („Remission Patients enter the model in remission”). W kolejnych cyklach pacjenci mogą doznać pierwszego w horyzoncie obserwacji, epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, przechodząc do pierwszej prezentacji stanu „Overt” („Overt breakthrough HE”) następnie pacjenci przechodzą do drugiej prezentacji stanu „Remission” („Remission after first HE episode”), z którego doznać mogą kolejnych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, przechodząc do drugiej prezentacji stanu „Overt” („Overt subsequent episodes of HE”). Z każdego stanu pacjenci mogą przejść do stanu absorbującego – „Dead”.

Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty i efekty zdrowotne (użyteczności) oraz oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami. Wszystkie koszty i efekty związane z leczeniem naliczane są wyłącznie w pierwszym roku analizy.

Rysunek poniżej przedstawia uproszczony schemat modelu (rys. 1).



W analizie ekonomicznej dokonano następujących założeń:

- „Uwzględniono dodatkowy efekt stosowania ryfaksyminy pod postacią: zmniejszenia częstotliwości epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej i wzrostu wagi użyteczności w trakcie stosowania wnioskowanej technologii”;

Komentarz AOTMiT: Uwagi dotyczące jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 i CLDQ przedstawiono w Rozdziale 4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

- „Nie zakładano bezpośredniego wpływu ryfaksyminy na ryzyko zgonu, niemniej jednak poprzez zmniejszenie częstotliwości wystąpienia zdarzeń związanych z niższym przeżyciem (epizod jawnej encefalopatii wątrobowej), pośrednio odnotowano ten wpływ”. Wnioskodawca podkreślił, że: „... nie ma bezpośrednich dowodów na potwierdzenie tego aspektu (randomizowane badanie kliniczne 3001 nie było projektowane w oparciu o identyfikację jakichkolwiek różnic w ryzyku zgonu pomiędzy grupami)”.
- Redukcja występowania obserwowana dla pierwszych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w horyzoncie badania będzie dotyczyła kolejnych epizodów encefalopatii wątrobowej.
- „W opracowaniu uwzględniono ciągłe, nieprzerwane stosowanie ryfaksyminy, testując w ramach analizy wrażliwości stosowanie wnioskowanej technologii przez ograniczony okres (6 miesięcy) bez ponownego włączenia do proponowanego programu”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu**Tabela 37. Dane wejściowe do modelu przekazane przez Wnioskodawcę**

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka początkowa pacjentów		
Wiek początkowy	56,2 lat	Badanie 3001
Odsetek mężczyzn	60,9%	
Odsetek pacjentów z epizodem jawnej HE wymagający hospitalizacji	52,9%	Badanie 3001
Czas leczenia i dawka		
Długość terapii ryfaksyminy	Ciągłe podawanie	Na podstawie badania 3001
Dzienna dawka laktulozy – grupa badana i grupa kontrolna	47,1 mg/d 52,65 ml/d	Badanie 3001
Odsetek pacjentów stosujących laktulozę – grupa badana i grupa kontrolna	91,4% i 91,2%	Badanie 3001
Dzienna dawka ryfaksyminy	1 100 mg/d	Badanie 3001, Badanie 3002, CHPL
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej / Roczna śmiertelność		
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych z marskością wątroby lub jej komplikacjami	Zależne od wieku wartości ryzyka dodane do ryzyka zgonu wynikającego z marskości wątroby	Tablice trwania życia w 2013
Przeżycie wolne od pierwszego w horyzoncie analizy, przełomowego epizodu jawnej HE	Lognormalny model przeżycia	parametryczny model przeżycia dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania 3001 stosujących i nie stosujących ryfaksyminy
Przeżycie wolne od kolejnego epizodu jawnej HE (wśród pacjentów z pierwszym epizodem w horyzoncie analizy w wywiadzie)	Lognormalny model przeżycia	wykorzystano parametryczny model przeżycia dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania 3002, w celu ustalenia przeżycia wolnego od kolejnego epizodu jawnej HE wśród pacjentów nie stosujących ryfaksyminy ustalono z wykorzystaniem danych pacjentów z badania 3002 dodatkowo uwzględniając efekt ryfaksyminy względem placebo z badania 3001

Parametr	Wartość			Źródło
30 – dniowe ryzyko zgonu od momentu wystąpienia pierwszego w horyzoncie analizy i kolejnego epizodu jawnej HE	11,1% (95% CI: 6,4 – 16,9%) i 7,7% (95% CI: 4,4 – 11,9%)			Badanie 3002
Przeżycie całkowite wśród pacjentów przed pierwszym w horyzoncie analizy epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej	Lognormalny model przeżycia			parametryczny model przeżycia dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania 3002
Przeżycie całkowite wśród pacjentów przed kolejnym epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej (wśród pacjentów z pierwszym epizodem w horyzoncie analizy w wywiadzie)	Model przeżycia We bulla			parametryczny model przeżycia dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania 3002
Użyteczność stanów zdrowia				
użyteczność początkowa wszystkich pacjentów	0,588			Badanie 3001, publikacja Sanyal 2011
Użyteczność pacjentów z epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej	0,538			
wzrost użyteczności po zastosowaniu ryfaksyminy	0,106			
długość okresu obecności wpływu jawnej encefalopatii wątrobowej na jakość życia w grupie ryfaksyminy jak i grupie placebo	11 dni			Opinia ekspertów i założenia własne
Korekta wag użyteczności związana ze starzeniem się populacji	Wiek	Waga użyteczności	Korekta wagi - wieku	Na podstawie wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski (Golicki D 2015)
	<25	0,968	1,1243	
	25-34	0,962	1,1173	
	35-44	0,943	1,0952	
	45-54	0,903	1,0488	
	55-64	0,861	1,0000	
	65-74	0,815	0,9466	
	75+	0,730	0,8479	
Koszty leczenia (zł)				
Koszt 100 ml laktulozy	6,7773 zł - perspektywa pacjenta			Przegląd 3 baz danych (Pharminindex, KS-BLOZ, Medycyna Praktyczna)
CH Tixteller (56 tabl. po 550 mg) z i bez RSS				wnioskodawca
Roczne koszty stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym (zł)				
Miesięczny koszt realizacji programu (kwalifikacja i monitorowanie leczenia)	0 zł			Założenie własne
Miesięczny koszt opieki nad pacjentem Perspektywa NFZ Perspektywa pacjenta				Badanie kwestionariuszowe na 3 ekspertach
Miesięczny koszt wizyty ambulatoryjnej po leczeniu HE				
Dodatkowe koszt hospitalizacji z powodu epizodu jawnej HE (przy pobycie w szpitalu wynoszącym 9 dni)				Badanie kwestionariuszowe na 3 ekspertach oraz mediana pobytu w grupie G17 w 2014 r. na podstawie danych NFZ

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego w okresie obserwacji epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej (przeżycie wolne od pierwszego w horyzoncie analizy epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej) dla pacjentów stosujących ryfaksyminę i placebo ustalono na podstawie parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania RFHE3001.

Prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej (przeżycie wolne od kolejnego epizodu jawnej HE) dla pacjentów stosujących ryfaksyminę i placebo ustalono na podstawie parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania RFHE3002. Ponieważ badanie RFHE3002 było badaniem jednoramiennym (tylko ryfaksymina) w celu wyznaczenia

prawdopodobieństwa wystąpienia kolejnego epizodu HE dla pacjentów stosujących placebo wykorzystano model parametryczny dopasowany do danych dotyczących epizodów z badania RFHE3002 skorygowany o efekt leczenia ryfaksyminy z badania RFHE3001.

Redukcja występowania obserwowana dla pierwszych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w horyzoncie badania będzie dotyczyła kolejnych epizodów encefalopatii wątrobowej.

Komentarz AOTMiT: Redukcja ryzyka kolejnych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej nie została udowodniona w żadnym badaniu RCT, pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu RFHE3001 był czas do wystąpienia pierwszego przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej.

Ryzyko zgonu wynikające z marskości wątroby wśród pacjentów z remisją (pacjenci przed pierwszym epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej oraz pacjenci z pierwszym w horyzoncie analizy epizodem encefalopatii wątrobowej w wywiadzie) określono na podstawie parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania RFHE3002.

(Ryzyko zgonu) śmiertelność pacjentów z epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej określono na podstawie wyników badania 3002.

Użyteczność

Model dostarczony przez Zamawiającego umożliwia wybór jednego z 8 dostępnych scenariuszy oceny jakości życia. W ramach analizy podstawowej wnioskodawca wybrał scenariusz 7, opierający się na wynikach oceny jakości życia dokonanej z wykorzystaniem kwestionariusza CLDQ na podstawie danych pacjentów z badania 3001. Użyteczność pacjentów z epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej ustalono na poziomie 0,538, natomiast użyteczność początkową wszystkich pacjentów ustalono na 0,588, co daje redukcję wagi użyteczności wynikającą z wystąpienia jawnej encefalopatii wątrobowej na poziomie 0,050. W scenariuszu podstawowym dodatkowo uwzględniono wzrost użyteczności po zastosowaniu ryfaksyminy wynoszący 0,106.

Komentarz AOTMiT: W dokumencie NICE 2015, ERG 2013 wymieniono inne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące oceny jakości życia (nieraportowane w publikacji do badania RFHE3001 oraz w AKL wnioskodawcy) między innymi: średnia zmiana punktacji w skali ESS i SF-36 w stosunku do wartości wyjściowych, patrz ograniczenie przedstawione w Rozdziale 4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W modelu zaimplementowano redukcję wag użyteczności wraz ze wzrostem wieku pacjenta na poziomie obserwowanym dla populacji generalnej Polski.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- kosztem leków (ryfaksymina, laktuloza),
- kosztem dodatkowej opieki nad pacjentem (rutynowe wizyty w poradni specjalistycznej np. związane z preskrypcją stosowanych leków lub oceną ich skuteczności; koszt leczenia wspomagającego – koszt substancji czynnych: carvedilolum, norfloxacinum, acidum folicum, phytomenadionum (vit. K1), omeprazololum, furosemidum, spironolactonum, propranololum; badania diagnostyczne);
- kosztem wizyty ambulatoryjnej po leczeniu HE;
- kosztem hospitalizacji z powodu epizodu jawnej HE.

Założenia:

„Udostępnienie ryfaksyminy pacjentom z analizowanej populacji nie będzie związane ze wzrostem kosztów płatnika publicznego wynikających z dodatkowych wymagań związanych z wnioskowaną technologią i zostały one ustalone na poziomie 0 zł w ramach analizy podstawowej”

„ (...) Obserwowana będzie tylko alokacja zasobów finansowych z aktualnego sposobu rozliczania (np. w ramach JGP AOS, czy pobytu w szpitalu) do rozliczania w ramach świadczeń związanych z programem lekowym”.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W ramach analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i 5% efektów zdrowotnych,

- 0% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Do Agencji przesłano dwie wersje modelu ekonomicznego: Tixteller AE 2016 03.01 i 12. Tixteller.model.pl.2015.07.11. W drugiej wersji modelu, przesłanej wraz z uzupełnieniami wymagań minimalnych („Tixteller AE 2016 03.01”), wzrosła różnica w QALY z 1,1346 na 1,1418. Wzrósł również całkowity koszt Tixteller z 103 195,01 [redacted] na 103 686,69 [redacted] co wpłynęło na wzrost wartości ICUR z 90 899 [redacted] na 90 770 [redacted]. Wnioskodawca nie wyjaśnił przyczyny wzrostu wartości QALY.

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej dla porównania ryfaksyminy z placebo w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ. W nawiasie przedstawiono w wyniku z RSS.

Parametr	Ryfaksymina*	Placebo*
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]
w tym koszt Tixteller	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	103 641,72 ([redacted])	
Efekt [QALY]	4,1849	3,0431
Efekt inkrementalny [QALY]	1,1418	
ICUR [PLN/QALY]	90 770 ([redacted])	

* porównanie ryfaksyminy stosowanej obok standardowej opieki („Ryfaksymina”) ze standardową opieką („Placebo”) - w obydwu grupach stosowanie laktulozy u 91,4% pacjentów;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ryfaksyminy w miejsce placebo przy uwzględnieniu stosowania standardowej opieki jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ryfaksymina vs placebo wyniósł 90 770 ([redacted]) PLN/QALY odpowiednio w wariacie bez RSS i z RSS. Wartość uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej dla porównania ryfaksyminy z placebo w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). W nawiasie przedstawiono w wyniku z RSS.

Parametr	Ryfaksymina*	Placebo*
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]
w tym koszt Tixteller	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	104 581,14 [redacted]	
Efekt [QALY]	4,1849	3,0431
Efekt inkrementalny [QALY]	1,1418	
ICUR [PLN/QALY]	91 593 ([redacted])	

* porównanie ryfaksyminy stosowanej obok standardowej opieki („Ryfaksymina”) ze standardową opieką („Placebo”) - w obydwu grupach stosowanie laktulozy u 91,4% pacjentów;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ryfaksyminy w miejsce placebo przy uwzględnieniu stosowania standardowej opieki jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ryfaksymina vs placebo wyniósł 91 593 ([redacted]) PLN/QALY odpowiednio w wariacie bez RSS i z RSS. Wartość

uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 40. Wyniki analizy progowej dla porównania ryfaksyminy z placebo w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent. W nawiasie przedstawiono w wyniki z RSS.

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy / § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań (...)	1 723,2164 ()	1 711,9636 ()

Założenie wnioskodawcy: „W analizie klinicznej zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne wskazujące na wyższość wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną (standardowa opieka) i na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (...)”

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 1 723 PLN () PLN z RSS) z perspektywy NFZ oraz 1 712 PLN () z RSS) z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Komentarz AOTMiT: Ze względu na brak refundowanego komparatora dla wnioskowanej interwencji, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Zakres zmienności testowanych parametrów w ramach analiz wrażliwości został przedstawiony w analizie ekonomicznej wnioskodawcy na str. 74 „Tabela 17. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości” oraz w przypadku analizy probabilistycznej tylko w arkuszu kalkulacyjnym Excel „Tixteller AE 2016 03.01”.

Wyniki analizy wrażliwości

Przeprowadzono 110 scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości. Realizacja 18 scenariuszy w przypadku wariantu bez RSS i 12 scenariuszy w przypadku wariantu uwzględniającego RSS scenariuszy analizy wrażliwości spowodowała zmianę wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej. W Tabeli poniżej przedstawiono parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności.

Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie NFZ i wspólnej bez RSS – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności.

Zmieniony parametr	Zmiana wnioskowania
Perspektywa NFZ i wspólna bez RSS	
zmiana horyzontu czasowego analizy na 6, 12, 24 miesiące (Scenariusz 1, 2, 3)	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
Opcjonalny zestaw wag użyteczności (Scenariusz 20, 21, 22, 23, 24*, 25, 27, 30)	
Wzrost CLDQ wynikający ze stosowania ryfaksyminy (Scenariusz 36)	

¹ 125 955 PLN

Zmieniony parametr	Zmiana wnioskowania
Perspektywa NFZ i wspólna bez RSS	
Opcjonalne źródła danych dotyczących ryzyka zgonu z „Remission” (Scenariusz 57, 58, 59, 61)	

*scenariusz 24 - zmiana ty ko z perspektywy wspólnej;

Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie NFZ i wspólnej z uwzględnieniem RSS – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności.

Zmieniony parametr	Zmiana wnioskowania
Perspektywa NFZ i wspólna z RSS	
zmiana horyzontu czasowego analizy na 6, 12 miesiące (Scenariusz 1, 2)	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
Opcjonalny zestaw wag użyteczności (Scenariusz 20, 22, 23, 30)	
Wzrost CLDQ wynikający ze stosowania ryfaksyminy (Scenariusz 36)	
Opcjonalne źródła danych dotyczących ryzyka zgonu z „Remission” (Scenariusz 57, 58*)	

*scenariusz 58 - zmiana ty ko z perspektywy NFZ;

Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) ryfaksymina w porównaniu z placebo staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita):

- użyteczność (zestawy użyteczności pomijające dodatkowy efekt ryfaksyminy oraz scenariusz uwzględniający dane SF-36 z badania RFHE3001, przyjmujący wzrost użyteczności po zastosowaniu ryfaksyminy na poziomie 0,032);
- ryzyko zgonu (oszacowane w oparciu o badanie Bustamante);
- horyzont analizy.

Największy wzrost wartość ICUR zaobserwowano w przypadku scenariuszy testujących różne wagi użyteczności. Testując każdy z alternatywnych scenariuszy, dochodziło do zmniejszenia różnicy w QALY między ryfaksyminą a placebo, w porównaniu do scenariusza podstawowego. Spadek użyteczności wynika głównie z faktu, iż większość opcjonalnych zestawów wag użyteczności nie uwzględniała wpływu zastosowania ryfaksyminy na jakość życia. Dodatkowo scenariusze (27, 28, 29, 30 oraz 36, 37) testujące różne wagi użyteczności związane z zastosowaniem ryfaksyminy, potwierdziły istotny wpływ tego parametru na wyniki końcowe.

W analizie wrażliwości testowano przyjęcie ryzyka zgonu (ryzyko zgonu ze stanu „Remission”) na podstawie wyników badania Bustamante. Należy podkreślić, że badanie Bustamante dotyczyło populacji pacjentów od wystąpienia pierwszego w życiu epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej. Natomiast populacja docelowa obejmuje pacjentów z udokumentowanym w wywiadzie, wcześniejszym epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej. Powyższa różnica wpływała na zawyżenie liczby zgonów obserwowanych w badaniu Bustamante w porównaniu do badania RFHE3001. Testowanie alternatywnego źródła danych dla ryzyka zgonu w przypadku wariantu z RSS prowadziło do zmiany wniosków przy uwzględnieniu danych z badania Bustamante bez przesunięcia względem charakterystyki pacjentów włączonych do badania RFHE3001, natomiast w przypadku nie uwzględnienia RSS zmiana wniosków obserwowana była przy uwzględnieniu danych z badania Bustamante bez oraz z przesunięciem względem charakterystyki pacjentów włączonych do badania RFHE3001.

Kolejnym parametrem, który w istotny sposób wpływa na wyniki, jest horyzont analizy. Skrócenie horyzontu analizy powodowało większy spadek uzyskanych QALY, w ramieniu stosującym ryfaksyminę, niż w ramieniu placebo oraz znaczny spadek generowanych kosztów w ramieniu ryfaksyminy. Jednakże terapia ryfaksyminą nadal pozostawała droższa i efektywniejsza, w porównaniu do standardowej terapii (placebo). W analizie wrażliwości wykazano, że stosowanie ryfaksyminy jest opłacalne przy progu wynoszącym 125 955 zł/QALYG dla horyzontu czasowego wynoszącego co najmniej 30 miesiące (bez RSS) lub 14 miesięcy (z RSS).

W badaniach klinicznych RFHE3002 wykazano utrzymanie się efektu leczenia ryfaksyminą co najmniej 2 lata, czyli w horyzoncie dłuższym od progowego (tylko w wersji uwzględniającej RSS).

Ograniczeniem modelu jest brak możliwości implementacji schematu dawkowania zgodnego z wnioskowanym programem lekowym (tzn. stosowanie ryfaksyminy w cyklach 6- miesięcznych przy uwzględnieniu ponownej kwalifikacji do programu lekowego w przypadku konieczności hospitalizacji pacjenta z powodu wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej). W związku z tym w scenariuszu podstawowym przyjęto ciągłe stosowanie ryfaksyminy, natomiast w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował różne długości stosowania ryfaksyminy, bez możliwości ponownego włączenia do programu. W scenariuszu (AW 12 testującym podawanie ryfaksyminy przez maksymalny okres 6 miesięcy) dochodzi do znacznego spadku różnicy QALY (z 1,14 do 0,27) oraz do znacznego spadku kosztów leczenia w ramieniu ryfaksyminy, co skutkuje spadkiem wartości ICUR (o 62% – 65%) w porównaniu do wariantu podstawowego.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy progu opłacalności wynoszącym 125 955 zł za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo-użyteczne, z prawdopodobieństwem wynoszącym około 80% bez uwzględnienia RSS oraz 88% i 89% w przypadku jego uwzględnienia odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Skuteczność terapii ryfaksyminą w modelu (prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego epizodu jawnej HE) była oparta na wynikach badania RFHE3001. Badanie RFHE3001 nie obejmowało populacji pacjentów kwalifikujących się do zaakceptowanego przez MZ projektu programu lekowego tj. <u>pacjentów powyżej 18 rż. z zakrzepicą żyły wrotnej u których wystąpił epizod jawnej HE oraz pacjentów kwalifikującej się do przeszczepu wątroby.</u>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Oceniana interwencja w modelu ekonomicznym wnioskodawcy to ryfaksymina stosowana w skojarzeniu z laktulozą u 91,4% pacjentów oraz ryfaksymina bez laktulozy 8,6%. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla ryfaksyminy stosowanej tylko i wyłącznie w monoterapii (scenariusz AW56). <u>Należy jednak podkreślić, że wyniki z badania RFHE3001 (publikacja Bass 2010) były prezentowane łącznie dla pacjentów stosujących ryfaksyminę w skojarzonej z laktulozą oraz stosujących ryfaksyminę w monoterapii.</u> Zgodnie z zaakceptowanym przez MZ programem lekowym ryfaksymina stosowana może być maksymalnie przez 24 tygodnie oraz ponowna kwalifikacja do programu jest możliwa po wystąpieniu kolejnego epizodu encefalopatii wątrobowej, <u>natomiast w modelu ekonomicznym ryfaksymina stosowana była do zgonu pacjenta</u> Należy podkreślić, że wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości różne okresy stosowania ryfaksyminy. Patrz rozdział AWA „5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości”. W modelu ekonomicznym <u>nie uwzględniono</u> subpopulacji pacjentów <u>kwalifikującej się do przeszczepu wątroby</u> u których ryfaksyminy może być stosowana wyjątkowo <u>do 96 tygodni.</u>
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz rozdział AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Bez uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Patrz Rozdział AWA 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	<p>W analizie ekonomicznej przyjęto 26 letni horyzont czasowy, natomiast wiek pacjentów rozpoczynających leczenie wynosi średnio 56,2 lat.</p> <p>Dane na temat przeżycia w modelu wnioskodawcy wskazują, że po 26 latach zmarło 95,44% pacjentów w ramieniu ryfaksyminy oraz 97,01% w ramieniu laktulozy.</p> <p>Wnioskodawca przedstawił następujące uzasadnienie do długości horyzontu analizy: „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie maksymalnego przeżycia pacjentów z analizowanej populacji, nieprzekraczającego średniego oczekiwanego przeżycia osób z populacji generalnej Polski będących w takim samym wieku jak pacjenci z analizowanej populacji”.</p> <p>„Tak ustalony horyzont zbliżony jest do średniego przeżycia osób z populacji generalnej Polski w wieku osób włączonych do badania klinicznego 3001 (oczekiwana długość dalszego życia osoby z populacji generalnej w wieku 56 lat wynosi: 21,56 lat wśród mężczyzn i 27,26 lat wśród kobiet)”</p> <p>„Przejawem opisanej powyżej struktury modelu jest ocena średniej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, która wynosi 6,46 lat w grupie placebo i 7,70 lat w grupie ryfaksyminy (wartości niezdyskontowane), jest więc istotnie niższa od średniej długości trwania życia wśród osób z populacji generalnej Polski”</p> <p><u>Przywołane powyżej wartości</u> (średniej długości życia 6,46 lat i 7,7 lat odpowiednio w grupie placebo i ryfaksyminy) odnoszą się do modelu „12.Tixteller.model.pl.2015.07.11”, natomiast w nowym modelu („Tixteller AE 2016 03.01”) wynoszą one 6,50 lat i 7,75 lat odpowiednio w grupie placebo i ryfaksyminy.</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Bez uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Patrz ograniczenia przedstawione w Rozdziale 4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Bez uwag.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- „Mając na uwadze dostępne dowody kliniczne na temat skuteczności wnioskowanej technologii, w opracowaniu uwzględniono ciągłe podawanie ryfaksyminy w analizowanym wskazaniu, podczas gdy projekt programu lekowego zakłada przerywane stosowanie wnioskowanej technologii w cyklach sześciomiesięcznych. Wyniki analizy wrażliwości świadczą, że przerywany schemat leczenia poprzez zmniejszenie zużycia analizowanego leku oraz jego wykorzystanie w okresach o najwyższym ryzyku wystąpienia nawrotu jawnej encefalopatii wątrobowej może poprawić opłacalność wnioskowanej technologii zmniejszając inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności nawet o 65% w odniesieniu do wyników analizy podstawowej. Niemniej jednak brakuje wiarygodnych danych umożliwiających określenie dokładnej skali redukcji tego współczynnika”.
- „W opracowaniu pominięto niektóre dodatkowe efekty kliniczne stosowania wnioskowanej technologii, które są postulowane przez doniesienia z praktyki klinicznej lub opublikowane analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego (zmniejszone ryzyko zgonu, zmniejszona częstotliwość wystąpienia komplikacji marskości wątroby innych niż encefalopatia wątrobowa, zwiększona liczba przeszczepów wątroby). Niemniej jednak charakter dodatkowego efektu ryfaksyminy

określono na podstawie wyników doniesień o najwyższej wiarygodności wewnętrznej, zakładając jedynie pośredni wpływ wnioskowanej technologii na przeżycie pacjentów z analizowanej populacji poprzez zmniejszenie częstotliwości występowania zdarzeń związanych z wysokim ryzykiem zgonu (...)"

- „Do najważniejszych ograniczeń analizy należy zaliczyć ponadto dostępność informacji na temat charakterystyki pacjentów z Polski oraz kosztów opieki nad pacjentami w warunkach polskich”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego jest przełożenie/korelacja mniejszego ryzyka epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej wśród pacjentów stosujących ryfaksyminę na mniejsze ryzyko zgonu, pomimo braku badań RCT wykazujących wpływ ryfaksyminy na przeżycie całkowite we wnioskowanej populacji.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i częściowo dostosowany do populacji docelowej. Głównym ograniczeniem modelu jest nie uwzględnienie pacjentów kwalfikujących się do przeszczepu wątroby oraz pacjentów powyżej 18 rż. z zakrzepicą żyły wrotnej u których wystąpił epizod jawnej HE. Zgodnie z wnioskowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)” ww. pacjenci kwalifikują się do leczenia terapią ryfaksymina+laktuloza.

Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości implementacji schematu dawkowania zgodnego z zaakceptowanym przez MZ programem lekowym, tj.: ryfaksymina stosowana maksymalnie przez 24 tygodnie z możliwością ponownej kwalifikacji do programu po wystąpieniu kolejnego epizodu encefalopatii wątrobowej oraz ryfaksymina stosowana do 96 tygodni w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu wątroby.

Struktura modelu wydaje się dostatecznie odwzorowywać naturalny przebieg choroby. Model nie uwzględnia możliwości wystąpienia transplantacji wątroby czy raka wątrobowokomórkowego, stany te zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej Huang 2007. Należy jednak podkreślić, że wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących wpływu wnioskowanej technologii na ryzyko wystąpienia transplantacji wątroby czy raka wątrobowokomórkowego.

Struktura modelu została pozytywnie oceniona przez NICE (ocena jakości modelu ekonomicznego na podstawie Philips checklist (Philips 2004)).

Modelowanym efektem klinicznym jest przeżycie wolne od kolejnego/pierwszego epizodu jawnej HE. W modelu stosowanie ryfaksyminy wpływa bezpośrednio na ryzyko wystąpienia epizodu jawnej HE, natomiast nie wpływa na ryzyko zgonu. Ryzyko zgonu uzależnione jest od stanu w jakim przebywa pacjent (remisja i epizod HE). Podsumowując model zakłada, że u chorych leczonych ryfaksyminą w związku z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej istnieje mniejsze ryzyko zgonu.

W modelu nie uwzględniono działań niepożądanych. Wnioskodawca argumentował to brakiem wzrostu „ryzyka wystąpienia działań niepożądanych po podaniu ryfaksyminy na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego 3001”, aczkolwiek biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko obrzęku obwodowego w grupie leczonej ryfaksyminą (patrz Rozdział „4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”) należałoby uwzględnić taki wariant przynajmniej w ramach analizy wrażliwości.

ERG (NICE 2015) stwierdził, że uwzględnienie w modelu ryzyka względnego i 95% przedziału ufności dla każdego z działań niepożądanych pozwoliłoby potwierdzić słuszność założenia wnioskodawcy o wykluczeniu działań niepożądanych. Z drugiej strony ERG stwierdził, że uwzględnienie działań niepożądanych w kalkulacji kosztów i efektów nie miało istotnego wpływu na ICUR.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowe dane wejściowe do modelu (przeżycie wolne od kolejnego/pierwszego epizodu jawnej HE, przeżycie całkowite wśród pacjentów przed kolejnym/pierwszym epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej, charakterystyka populacji docelowej, użyteczność) ustalono w oparciu o badania RFHE3001 i RFHE3002 oraz w przypadku zużycia zasobów dane pochodzą z badania ankietowego przeprowadzone wśród 3 ekspertów klinicznych.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca przedstawił wyniki dwóch badań RCT: ALI 2014 i RFHE3001. Wyniki RCT ALI 2014 są sprzeczne z wynikami RCT RFHE3001 w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego: wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej. Mianowicie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, stwierdzono większą częstość występowania encefalopatii w grupie leczonej ryfaksyminą [n=16 (25,4%)], w porównaniu do grupy kontrolnej [n=14 (22,2%)]. Nie testowano odmiennych wyników badania ALI 2004 w ramach analizy wrażliwości, ani nie przeprowadzono metaanalizy w celu uwzględnienia efektu obu badań w analizie ekonomicznej (patrz ograniczenia przedstawione przez wnioskodawcę w Rozdziale „4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”).

Uwagi do zakresu zmienności testowanych parametrów w analizie wrażliwości zostały przedstawione w Rozdziale „5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości”.

Na podstawie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości zaobserwowano dużą wrażliwość modelu na testowanie parametrów dotyczących użyteczności, ICUR mieścił się w przedziale od 90 770 do 207 076 bez uwzględnienia RSS oraz od 80 791 do 186 165 z RSS.

W związku z powyższymi zastrzeżeniami i wątpliwościami podano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza 27 analizy wrażliwości („8= RFHE3001 SF-36 estimated; 1 = add 0.032 to rifaximin (SF-36 data)”) i scenariusza 28 analizy wrażliwości („8= RFHE3001 SF-36 estimated; 2 = add 0.074 to rifaximin (MID, Walters and Brazier)”). W pierwszym przypadku PSA wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym około 23% i 21% bez uwzględnienia RSS oraz 33% i 32% w przypadku jego uwzględnienia, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólna.

Natomiast w drugim przypadku PSA wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym około 62% i 60% bez uwzględnienia RSS oraz 79% i 78% w przypadku jego uwzględnienia, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

W kontekście ograniczeń związanych z wykorzystaniem niepełnych danych dla skali CLDQ, brakiem informacji na temat danych dla kwestionariusza SF-36 w głównej publikacji z badania RFHE3001 (patrz ograniczenia przedstawione w Rozdziale 4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy), dużej wrażliwości modelu na zmianę użyteczności oraz wątpliwości przedstawione w raporcie ERG NICE (który z scenariuszy testujących użyteczność byłby najbardziej odpowiedni), **należy podkreślić dużą niepewność wyników związaną z przyjętymi założeniami dla użyteczności w scenariuszu podstawowym.**

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację zewnętrzną, wewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z wnioskowaną technologią nie przeprowadzono pełnej walidacji zewnętrznej, przeprowadzono jedynie zestawienie efektów zdrowotnych z badania RFHE3001 do uzyskanych efektów z modelu ekonomicznego w tym samym horyzoncie czasowym.

W modelu ekonomicznym w porównaniu do badania RFHE3001 zaobserwowano następujące rozbieżności: mniejszą liczbę zgonów w ramieniu ryfaksyminy oraz większą w ramieniu placebo, większą ilość pierwszych epizodów jawnej HE oraz pierwszych epizodów jawnej HE wymagających hospitalizacji w ramieniu ryfaksyminy (patrz Tabela 44). Wykazane poniżej przez wnioskodawcę rozbieżności zawyżając efekt zdrowotny faworyzując wnioskowaną terapię. Istotniejszym wydaje się kwestia przeszacowania efektu ryfaksyminy względem placebo (14 vs 8) w modelu niż względem ryfaksyminy stosowanej w badaniu RFHE3001 (10 vs 8).

Tabela 44. Zestawienie efektów zdrowotnych z badania RFHE3001 i modelu ekonomicznego wnioskodawcy w horyzoncie 6 miesięcy.

Punkt końcowy	Grupa	Badanie 3001	Model	Różnica
Liczba zgonów	Placebo	11	14	+27%
	Ryfaksymina	10*	8	-20%
Pierwszy epizod jawnej HE w badaniu	Placebo	73	72	-1,36%
	Ryfaksymina	31	34	+9,67%
Pierwszy epizod jawnej HE w badaniu wymagający hospitalizacji	Placebo	36	41	+13,8%
	Ryfaksymina	19	20	+5,26%

*W publikacji Bass 2010 podano informację o 9 zgonach w grupie stosującej ryfaksyminę;

W ramach oceny konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania ryfaksyminy w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Do przeglądu włączono 9 rekordów opisujących 6 badań ekonomicznych: 2 opublikowane badania pełnotekstowe (Huang 2007, Neffi 2006), 4 oceny technologii medycznych dokonane przez zagraniczne Agencje (NICE 2015, CADTH 2015, PBAC 2013, SMC 2013).

W analizie ekonomicznej Huang 2007 oceniano zastosowanie laktulozy, laktitolu, neomycyny i ryfaksyminy w monoterapii oraz laktulozy z przejściem na ryfaksyminę w przypadku braku odpowiedzi na laktulozę w monoterapii u pacjentów z marskością wątroby i epizodem encefalopatii wątrobowej w 10 letnim horyzoncie czasowym. Wykorzystany model uwzględniał następujące stany zdrowia: "Sub-clinical HE", "Overt HE", "Clinical response", "Non-HE complication", "Liver transplantation", "Hepatocellular cancer" i "Death". Autorzy publikacji Huang 2007 stwierdzili, że ryfaksymina w monoterapii nie jest technologią kosztowo-efektywną, natomiast terapia ryfaksymina u pacjentów którzy nie odpowiadają na leczenie laktulozą jest wysoce kosztowo-efektywna. Ograniczeniem modelu uniemożliwiającym porównanie wyników jest inny schemat leczenia ryfaksymina (1200 mg/dobę przez 14 dni) w porównaniu do schematu leczenia zaproponowanego w projekcie programu lekowego. Publikacja Neffi 2006 jest retrospektywą analizą danych kosztowych i medycznych pacjentów stosujących ryfaksyminę i laktulozę. Podobnie jak w przypadku publikacji Huang 2007 odmienny schemat dawkowania uniemożliwia porównanie wyników.

W przypadku oceny technologii medycznych przeprowadzonych przez zagraniczne agencje, ze względu na przedstawienie zbyt małej ilości informacji można jedynie się odnieść do raportu NICE 2015 i częściowo do raportów SMC 2015 i PBAC 2012.

Podsumowując, tylko w raportach SMC 2015, NICE 2015 podano informację że ryfaksymina stosowana była w sposób ciągły powyżej 6 miesięcy aż do śmierci pacjenta lub przeszczepu wątroby, struktura modelu ocenianego przez SMC 2015, NICE 2015 wydaje się być zbieżna z strukturą modelu ocenianego w niniejszej AWA. Horyzont analiz wynosił od 2 lat (PBAC 2012), 5 lat (NICE 2015, SMC 2015, PBAC 2012), 10 lat (CADTH 2015) do 42 lata (NICE 2015).

W pierwotnym wniosku złożonym do NICE, model ekonomiczny był przeprowadzony w 5 letnim horyzoncie czasowym, co uzasadnione było możliwością modelu do uchwycenia istotnych kosztów i korzyści ocenianej terapii oraz ograniczonymi dowodami na jej wpływ na śmiertelność. W związku z faktem, że w 5 letnim horyzoncie czasowym modelu nadal żyło 52% pacjentów stosujących ryfaksyminę i 44% pacjentów stosujących laktulozę, w kolejnym wniosku złożonym do NICE wydłużono horyzont analizy do dożywotniego. Horyzont dożywotni jest preferowany przez NICE w przypadku, kiedy oceniana technologia ma wpływ na przeżycie bądź efekt kliniczny utrzymuje się w ciągu całego życia chorego.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Brak obliczeń własnych Agencji.

5.4. Komentarz Agencji

Analizę ekonomiczną wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (26 lat) w celu oceny kosztowej użyteczności stosowania ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulozą w porównaniu do laktulozy w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i częściowo dostosowany do populacji docelowej. Głównym ograniczeniem modelu jest nieuwzględnienie pacjentów kwalfikujących się do przeszczepu wątroby oraz pacjentów powyżej 18 rż. z zakrzepicą żyły wrotnej u których wystąpił epizod jawnej HE.

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego jest przełożenie mniejszego ryzyka epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej wśród pacjentów stosujących ryfaksyminę na mniejsze ryzyko zgonu, pomimo braku badań RCT wykazujących wpływ ryfaksyminy na przeżycie całkowite we wnioskowanej populacji. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego w okresie obserwacji epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej ustalono na podstawie danych pacjentów z badania RFHE3001, natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej ustalono na podstawie danych z badania RFHE3002.

Redukcja ryzyka kolejnych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej nie została udowodniona w żadnym badaniu RCT, dodatkowo w publikacji do badania RFHE3002 (Mullen 2004) nie przedstawiono wyników dla kolejnych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca przedstawił wyniki dwóch badań RCT: ALI 2014 i RFHE3001. Wyniki RCT ALI 2014 są sprzeczne z wynikami RCT RFHE3001 w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego: wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej. Mianowicie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, stwierdzono większą częstość występowania encefalopatii w grupie leczonej ryfaksyminą [n=16 (25,4%)], w porównaniu do grupy kontrolnej [n=14 (22,2%)]. Nie testowano odmiennych wyników badania ALI 2004 w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulozą w porównaniu z laktulożą pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny i wiąże się to z koniecznością poniesienia wyższych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki uwzględniające i nieuwzględniające RSS wskazują, że stosowanie ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulożą w porównaniu z laktulożą jest opłacalne (tj. ICUR <3x PKB *per capita*).

Na podstawie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości zaobserwowano dużą wrażliwość modelu na testowanie parametrów dotyczących użyteczności, ICUR mieścił się w przedziale od 90 770 PLN/QALY do 207 076 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS oraz od [redacted] PLN/QALY do [redacted] PLN/QALY z RSS.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.”

Populacja

Analizowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów z: marskością wątroby z niewydolnością (niewydolność wątroby wyrażona encefalopatią wątrobową w skali 1-2 wg klasyfikacji Conna); nawracającą encefalopatią wątrobową (u chorych z marskością wątroby zakwalifikowanych do przeszczepu wątroby); nawracającą encefalopatią wątrobową (u chorych z prawidłową funkcją mięszu wątroby, z zakrzepicą żyły wrotnej, z obecnością zespołów wrotno-żylnych), po hospitalizacji z powodu encefalopatii wątrobowej, u których wykluczone zostały: czynne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, ciąża, niedrożność jelit (nawet częściowa) i ciężkie wrzodziejące uszkodzenia jelit, zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego.

Do oszacowania populacji docelowej w niniejszej analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzone wśród 3 ekspertów klinicznych w Polsce, na których podstawie ustalono, że roczna wielkość docelowej populacji w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wyniosła w 2015 ok. 1000 pacjentów w wariancie najbardziej prawdopodobnym (zakres od 800 do 1200).

Dane wskazane przez ekspertów stanowiły podstawę do oszacowania wariantów skrajnych populacji docelowej dla lat 2016 – 2018, zarówno w scenariuszu aktualnym jak i nowym. W ramach scenariusza minimalnego uwzględniono zmianę liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu na poziomie -1,2% rocznie (średnia roczna zmiana liczby zgonów z powodu przewlekłych chorób wątroby z ostatnich 5 lat), a w ramach scenariusza maksymalnego uwzględniono zmianę liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu na poziomie +2,8% rocznie (zmiana liczby zgonów z powodu przewlekłych chorób wątroby między 2011 a 2012 rokiem). W związku z powyższym, oszacowana wartość populacji docelowej w wariantach skrajnych wartości wynosić będzie od ok. 781 do 1 304 pacjentów.

Na podstawie modelu zakładającego geometryczny wzrost populacji ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w scenariuszu nowym, w związku z niższym ryzykiem zgonu, spowoduje wzrost wielkości populacji docelowej o: 22 pacjentów (maksymalny zakres: 16 - 32) w 2016 roku, 67 pacjentów (48 - 99) w 2017 roku i 114 pacjentów (81 - 174) w 2018 roku.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono ponadto alternatywne oszacowanie populacji docelowej na podstawie wskaźników epidemiologicznych, które wykazało, że w momencie stabilizacji, chorobowość analizowanego stanu klinicznego wyniesie ok. 1 168 pacjentów (zakres: 666 - 1 935).

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Trzyletni horyzont czasowy (od początku stycznia 2016 r. do końca grudnia 2018 r.).

Scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym - zakładającym brak refundacji produktu Tixteller i nowym, przedstawiającym stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej”.

Kluczowe założenia

W analizie przyjęto następujące założenia:

- W opracowaniu uwzględniono sugerowaną przez Zamawiającego cenę zbytu netto produktu leczniczego Tixteller wynoszącą [REDAKTOWANE] zł za opakowanie zawierające 56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy.
- Uwzględniono proponowane porozumienie podziału ryzyka [REDAKTOWANE].
- W ramach niniejszego opracowania uwzględniono dodanie ryfaksyminy do standardowej opieki uwzględniającej stosowanie laktulozy u 91% pacjentów i brak interwencji u pozostałych, co odzwierciedla warunki badania klinicznego (RCT) 3001.
- Założono, że 83,3% pacjentów z analizowanej populacji będzie stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji (75,8% w ramach wariantu minimalnego i 100% w wariantcie maksymalnym). Założono ponadto, że stabilizacja ocenianego rynku sprzedaży (osiągnięcie docelowego udziału wnioskowanej technologii wśród schematów terapeutycznych stosowanych u pacjentów z analizowanej populacji) nastąpi w pierwszym pełnym roku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej MZ (w 2016 r.).
- Proponowany program lekowy zakłada podawanie wnioskowanej technologii w cyklach 6-miesięcznych, z możliwością ponownego włączenia pacjenta w przypadku hospitalizacji z powodu jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej. Wnioskodawca, z uwagi na brak wiarygodnych informacji w zakresie prawdopodobieństwa ponownego włączenia pacjenta do programu, w ramach analizy podstawowej uwzględnił ciągłe, nieograniczone czasowo stosowanie wnioskowanej technologii.

W BIA wnioskodawcy rozpatrywano ponadto dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości opisane w tabeli poniżej

Tabela 45. Opis scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz	Opis
AW1	Odsetek wykorzystania laktulozy i dzienna dawka laktulozy na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (77,5%, 32,9 ml/d w obydwu grupach).
AW2	Koszt opcjonalnej technologii na poziomie kosztu laktulozy i Hepa-Merz, zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego.
AW3	Wielkość populacji na podstawie danych epidemiologicznych (dane dotyczące zapadalności).
AW4	6-miesięczny okres leczenia u wszystkich pacjentów w danym roku (horyzont czasowy dla oceny wszystkich kategorii kosztów równy 6 miesięcy).
AW5 - AW15	Symulacja wydatków w przypadku przerywanego stosowania wnioskowanej technologii z zakresu od 0% (tylko 6-miesięczny kurs terapii u każdego pacjenta - AW%) do 100% (ciągłe podawanie - AW15), ze zmianą w kolejnych scenariuszach o 10%.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 46. Parametry analizy wpływu na budżet

Parametr	Scenariusz podstawowy (w nawiasach warianty skrajne)
Liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku (przypisana do 2015)	1 000 (800 - 1 200)

Roczny wzrost liczby pacjentów	0,0% (-1,2% - 2,8%)
Stopień włączenia analizowanej populacji do proponowanego programu lekowego	83,3% (75,8% -100,0%)
Roczne ryzyko zgonu - grupa placebo	18,3%
Redukcja ryzyka po zastosowaniu ryfaksyminy	0,71
Symulacja przerywanego stosowania wnioskowanej technologii w programie - odsetek pacjentów ponownie włączanych w roku	100%

Tabela 47. Koszty uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Koszt ryfaksyminy z RSS, roczny (podawanie ciągłe)	
Koszt ryfaksyminy z RSS, 6- miesięczny	
Koszt ryfaksyminy bez RSS, roczny (podawanie ciągłe)	
Koszt ryfaksyminy bez RSS, 6- miesięczny	
Koszt laktulozy - placebo	1 063,11 zł
Koszt laktulozy - ryfaksymina	992,32 zł
Pozostałe koszty - perspektywa świadczeniobiorcy - placebo	751,38 zł
Pozostałe koszty - perspektywa świadczeniobiorcy - ryfaksymina	781,98 zł
Pozostałe koszty - perspektywa NFZ - placebo	5 276,47 zł
Pozostałe koszty - perspektywa NFZ - ryfaksymina	3 969,86 zł

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji. W nawiasach przedstawiono warianty skrajne

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	855 (615 - 1 266)	899 (640 - 1 368)	947 (665 - 1 478)

* Dane uwzględniają iloczyn liczby pacjentów ze scenariusza istniejącego i wskazanego przez ekspertów stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii, powiększone o estymowany wzrost wielkości populacji pacjentów wynikający ze zmniejszonego ryzyka zgonu po zastosowaniu wnioskowanej technologii.

Tabela 49. Wielkość populacji docelowej

Rok	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Scenariusz istniejący			
2015	1 000	800	1 200
2016	1 000	790	1 234
2017	1 000	781	1 268
2018	1 000	771	1 304
Nowy scenariusz nowy			
2015	1 000	800	1 200
2016	1 022	806	1 266
2017	1 067	829	1 368
2018	1 114	852	1 478

Koszty leczenia pacjentów w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym obejmują koszt dodatkowej opieki nad pacjentem, w tym koszty stosowania uzupełniającego leczenia preparatami refundowanymi (spironolactonum, furosemidum, propranololum, omeprazolom, phytomenadionum, acidum folicum, carvedilolum) oraz koszt związany z hospitalizacją pacjenta wynikającą z wystąpienia jawnego epizodu encefalopatii. Należy podkreślić, że preparaty laktulozy nie są refundowane i nie są uwzględnione w wariantach z perspektywy NFZ. W scenariuszu nowym uwzględniono ponadto koszty refundacji preparatu Tixteller.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach najbardziej prawdopodobnych: oszacowania wnioskodawcy. W nawiasach przedstawiono wyniki uwzględniające RSS [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■
Koszty całkowite	5 276 473	5 276 473	5 276 473
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■
Koszty całkowite	18 893 065 ■	19 836 537 ■	20 829 430 ■
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■
Koszty całkowite	13 616 592 ■	14 560 064 ■	15 552 957 ■

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantach najbardziej prawdopodobnych wskazują, że objęcie refundacją leku Tixteller w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 13,62 mln PLN (■ PLN z RSS) w 2016 roku;
- 14,56 mln PLN (■ PLN z RSS) w 2017 roku
- 15,55 mln PLN (■ PLN z RSS) w 2018 roku.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki z perspektywy pacjenta, które wykazały dodatkowe koszty wynikające z przedłużenia życia (związane z dłuższą terapią preparatami laktulozy i kosztami dodatkowej opieki) po terapii preparatem Tixteller. Dodatkowe koszty świadczeniobiorców w wariantach najbardziej prawdopodobnych wyniosą od 5, 24 tys. PLN w 2016 roku, do 168,28 tys. PLN w 2018 roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Wielkość populacji w analizie podstawowej wnioskodawcy przedstawiono na podstawie oszacowań eksperckich. W analizie wnioskodawcy przeprowadzono ponadto alternatywne oszacowanie populacji docelowej na podstawie wskaźników epidemiologicznych. Uwzględniono dodanie ryfaksyminy do istniejącej praktyki klinicznej Uwagi dotyczące oszacowań populacji przedstawiono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Trzyletni horyzont czasowy (od początku stycznia 2016 r. do końca grudnia 2018 r.).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	W analizie wnioskodawcy, niejasno opisano zmiany w analizowanym rynku leków w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Tixteller. W analizie założono, że 83,3% pacjentów z analizowanej populacji będzie stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Natomiast Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła (Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii) w swoim stanowisku wskazał, że wnioskowana technologia stosowana byłaby u około 20% chorych, którzy mieli wskazanie do stosowania laktulozy (ale okazała się nieskuteczna, mało skuteczna, lub nietolerowana).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	Patrz komentarz rozdział 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę</i> .
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	Obecnie Tixteller (ryfaksymina) nie jest refundowany przez płatnika publicznego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bezpłatnie - Lek finansowany w ramach programu lekowego (art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Założono kwalifikację preparatu Tixteller do osobnej grupy limitowej
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono obliczenia dla scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny). Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów przedstawionych w tabeli nr 45.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła (Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii) w swoim stanowisku podkreślił, że lekiem pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z encefalopatią wątrobową jest laktuloza. W związku z tym, wskazał, że wnioskowana technologia stosowana byłaby u około 20% chorych, którzy mieli wskazanie do stosowania laktulozy (ale okazała się nieskuteczna, mało skuteczna, lub nietolerowana). W modelu wnioskodawcy z kolei założono stosowanie ryfaksyminy w pierwszej linii leczenia u 83,3% pacjentów z analizowanej populacji w przypadku jej refundacji.

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła oszacował również populację docelową jako 1500 pacjentów, co jest wartością zbliżoną do wariantu maksymalnego oszacowania wnioskodawcy. Natomiast liczbę pacjentów, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, ekspert wskazał jako 300 pacjentów. Jest to wielkość znacznie niższa niż oszacowanie przedstawione przez wnioskodawcę, wynikająca najprawdopodobniej z przyjęcia przez eksperta założenia o stosowaniu ryfaksyminy wyłącznie u pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji laktulozy. Przyjęcie założenia Konsultanta Krajowego o stosowaniu laktulozy jako leczenia pierwszej linii i zmniejszeniu udziału pacjentów stosujących ryfaksyminę, wpłynęłoby na zmniejszenie kosztów płatnika publicznego

Agencja otrzymała ponadto dane NFZ, wskazujące liczbę pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) z epizodem encefalopatii wątrobowej (ICD-10: G92) wśród pacjentów z rozpoznaniem marskości

wątroby lub zakrzepicy żyły wrotnej - kody wg ICD-10: (K71, K72, K74) – z rozszerzeniami, K75.1, I81 w latach 2012 – 2015. Liczba pacjentów wynosiła od 292 w 2012 roku do 305 w 2015 roku.

Zgodnie z uwagami Konsultanta Krajowego do programu lekowego, w przebiegu zakrzepicy żyły wrotnej nie ma przypadków encefalopatii. Ekspert wskazał ponadto, że encefalopatia wątrobowa może być zaklasyfikowana nie tylko do kodu G92, ale także do kodów K72 oraz G 93.4, co może wskazywać na nieuwzględnienie w powyższych danych NFZ części pacjentów w przedmiotowym wskazaniu.

Dodatkowo patrz rozdziały: 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” i 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach skrajnych oszacowania wnioskodawcy. W nawiasach przedstawiono wyniki uwzględniające RSS [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ - koszty inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok
Wariant minimalny			
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	9 794 930 [redacted]	10 355 032 [redacted]	10 935 693 [redacted]
Wariant maksymalny			
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	20 163 940 [redacted]	22 127 022 [redacted]	24 257 595 [redacted]

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie minimalnym wskazują, że objęcie refundacją leku Tixteller w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 9,79 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2016 roku;
- 10,35 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2017 roku
- 10,94 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2018 roku.

Natomiast wyniki rozpatrujące maksymalny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego na poziomie:

- 20,16 mln PLN ([redacted] z RSS) w 2016 roku;
- 22,13 mln PLN ([redacted] z RSS) w 2017 roku;
- 24,25 mln PLN ([redacted] z RSS) w 2018 roku.

W BIA wnioskodawcy rozpatrywano ponadto dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości opisane w tabeli nr 44. Przedstawione wyniki wykazały, że najwyższy wpływ na inkrementalne zmiany wydatków pomiędzy scenariuszami mają założenia dotyczące prawdopodobieństwa ponownego włączenia pacjenta do programu po zakończonym 6- miesięcznym kursie. Ograniczenie stosowania ryfaksyminy w programie do 6 miesięcy z możliwością ponownego włączenia pacjenta po zakończonym cyklu, w przypadku hospitalizacji z powodu jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej, może zmniejszyć wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego wymaganych przy realizacji scenariusza nowego do 52% wartości określonych w ramach analizy podstawowej (niezależnie od scenariusza wielkości populacji). Zakładając, że połowa pacjentów po zakończonym 6-miesięcznym kursie leczenia ryfaksyminą zostanie ponownie włączona do proponowanego programu lekowego każdego roku, obserwowane w ramach analizy podstawowej dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego spadną o 26,0% w 2016 roku, 25,5% w 2017 roku i 25,1% w 2018 roku.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Tixteller w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 13,62 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2016 roku;
- 14,56 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2017 roku
- 15,55 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2018 roku.

Wzrost inkrementalnych kosztów stosowania leku Tixteller w II i III roku refundacji związany jest ze wzrostem wielkości populacji docelowej wynikającym z niższym ryzykiem zgonu u pacjentów stosujących wnioskowany preparat. Natomiast stopniowe zmniejszanie inkrementalnych wydatków z budżetu płatnika publicznego dotyczących pozostałych kategorii kosztowych związane jest z kompensacją niższego kosztu hospitalizacji przez dłuższy okres generowania kosztu dodatkowej opieki po zastosowaniu wnioskowanej technologii (dłuższe życie pacjentów stosujących wnioskowaną technologię).

Ze względu na fakt, że Tixteller nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, inkrementalne koszty wynikające z jego stosowania, są równe ze scenariuszem nowym.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet uwzględniającego stosowanie produktu leczniczego Tixteller w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, w latach 2016 - 2018.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych polegające na objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub odpowiedników generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25%

W opracowaniu uwzględniono wprowadzenie leków biopodobnych i odpowiedników generycznych do Wykazu leków refundowanych w pierwszym obwieszczeniu Ministra Zdrowia opublikowanym w okresie wyprzedzającym o co najmniej 3 miesiące moment zakończenia ochrony patentowej leków oryginalnych

Przeprowadzono:

- identyfikację leków, dla których do końca 2017 roku zakończony będzie okres ochrony patentowej. W analizie uwzględniono leki: etanerceptum (Enbrel), pregabalinum (Pregabalin Teva) oraz palivizumabum (Synagis).
- oszacowanie uwolnionych środków finansowych związanych z proponowaną redukcją wobec zidentyfikowanych produktów leczniczych oraz
- ocenę wystarczalności uwolnionych środków z budżetu przeznaczonego na refundację na pokrycie dodatkowych nakładów finansowych związanych z realizacją „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet.

Tabela 53. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Propozycja	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2016-2018
Refundacja leku generycznego	809 634 zł	807 422 zł	807 422 zł	2 424 477 zł
Refundacja leku biopodobnego	26 282 221 zł	26 210 412 zł	26 210 412 zł	78 703 045 zł
Suma	27 091 855 zł	27 017 834 zł	27 017 834 zł	81 127 523 zł

Realizacja proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości 81 127 523 zł w latach 2016 - 2018.

Zaobserwowano, że proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności kompensujące dodatkowe nakłady finansowe związane z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych nawet przy uwzględnieniu skrajnego, maksymalnego scenariusza wielkości populacji i niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 54. Uwagi do zapisów uzgodnionego programu lekowego według opinii ekspertów klinicznych

<p>Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>a) nie należy włączać chorych z zakrzepicą żyły wrotnej bez marskości wątroby do tego programu.</p> <p>b) około 80% epizodów encefalopatii wątrobowej jest indukowana przez czynniki predysponujące, głównie infekcje bakteryjne, wywołanie nadmiernej diurezy, krwawienie, alkohol lub benzodiazepiny. Nie byłoby dobrze, aby lekarze zamiast eliminacji czynników i leczenia stanów predysponujących skupiali się na włączeniu ryfaksyminy. Należy więc lepiej określić czynniki wykluczające, poprzez napisanie, że najpierw powinna być przeprowadzona eliminacja czynników predysponujących.</p> <p>c) kryterium włączenia są wyłącznie objawy kliniczne. Należy wprowadzić przynajmniej test pencil-paper z testem łączenia liczb (jako w miarę obiektywne i łatwe w użyciu narzędzie, które mogłoby pozostać w dokumentacji medycznej). Ponadto powinno się udokumentować w historii choroby, uzasadnienie włączenia omawianego leczenia.</p> <p>d) lekiem pierwszego rzutu w leczeniu encefalopatii wg rekomendacji jest nadal laktuloza. Lekarze klinicyści powinni o tym pamiętać.</p> <p>e) określenie w przeciwwskazaniach „ciężkie wrzodziejące uszkodzenie jelit” powinno się zastąpić: „ciężkie wrzodziejące zapalenie jelit”</p> <p>f) badanie proteinogramu podczas kolejnych wizyt nie wydaje mi się sensowne.</p>
--	---

Dodatkowe uwagi do zapisów programu lekowego wg AOTMiT

W kryteriach włączenia do badania RFHE3001 oraz Ali i wsp. 2014 znajdowały się m.in. następujące punkty: co najmniej 2 epizody jawnej encefalopatii wątrobowej, stopień zaawansowania choroby wątroby <25 punktów w skali MELD. Ponadto większość pacjentów w ramach badania stosowało jednocześnie ryfaksyminę i laktulozę. Natomiast brak informacji o grupie pacjentów ze współistniejącą zakrzepicą żyły wrotnej.

Ekspert kliniczny, od którego otrzymano opinię wskazał, że „wnioskowana technologia stosowana byłaby u około 20% chorych, którzy mieli wskazanie do stosowania laktulozy (ale okazała się nieskuteczna, mało-skuteczna, lub nietolerowana).” Dodatkowo według tego samego eksperta „nie należy włączać chorych z zakrzepicą żyły wrotnej bez marskości wątroby do tego programu”.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz cytowane wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów, zasadnym wydaje się.:

- 1) Uzpełnienie pkt. 1 dot. kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego o zapiski:
 - a) wystąpienie co najmniej 2 epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej wymagających hospitalizacji;
 - b) stopień zaawansowania choroby wątroby <25 punktów w skali MELD;
 - c) udokumentowane wcześniejsze nieskuteczne lub mało-skuteczne leczenie laktulożą oraz nietolerancja lub przeciwwskazanie laktulozy.
- 2) Usunięcie z pkt. 1 dot. kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego zapisku:
 - a) Do programu kwalifikowania są pacjenci z rozpoznaną zakrzepicą żyły wrotnej
- 3) Usunięcie z pkt. 1 dot. badań stosowanych przy kwalifikacji do leczenia ryfaksyminą zapisku:
 - a) W przypadku pacjentów z zakrzepicą żyły wrotnej USG Doppler układu wrotnego
 - b) W przypadku zakrzepicy żyły wrotnej badanie angio TK układu wrotnego u chorych z prawidłowym stężeniem kreatyniny.

Dodatkowo istotnym ograniczeniem uzgodnionego programu lekowego wydaje się brak zapisku dotyczącego możliwości wystąpienia oporności bakterii jelitowych na długotrwałe stosowanie ryfaksyminy. W ChPL dla produktu Tixteller zamieszczono jedynie krótką informację o 3 dniowym badaniu klinicznym oceniającym zmiany wrażliwości na leki flory jelitowej u pacjentów z biegunką podróżnych, a także krótką notę o rozwoju oporności w prawidłowej florze bakteryjnej po wielokrotnym podaniu dużych dawek ryfaksyminy. Brak jest natomiast informacji o ryzyku długotrwałego stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania takich jak ryfaksymina, które znacząco niszczą mikroflorę jelitową i jego wpływu na rozwój lekoopornych szczepów. W publikacji RFHE3001 wspomniano, że u 2 pacjentów stosujących ryfaksyminę raportowano infekcje *Clostridium difficile* spowodowane antybiotykoterapią. Infekcje nie wystąpiły u żadnego z pacjentów z grupy placebo. W badaniu Mullen 2014 zarejestrowano infekcje *Clostridium difficile* u 6 pacjentów leczonych ryfaksyminą

jednakże autorzy publikacji stwierdzili, że odsetek zainfekowanych pacjentów był podobny w stosunku do pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. Biorąc pod uwagę czas trwania terapii uwzględniony w Programie lekowym (24 tygodnie lub w przypadku świadczeniobiorców zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby do 96 tygodni) wydaje się słuszne uwzględnienie ryzyka i skutków pojawienia się lekoopornych szczepów bakteryjnych (nie tylko *Clostridium difficile*). Sam wnioskodawca w raporcie wskazuje, że „Istotną kwestią z zakresu bezpieczeństwa terapii pozostaje długotrwałe stosowanie ryfaksyminy jak do 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*”. Ponadto kwestia rozwoju lekooporności u pacjentów długotrwałe stosujących ryfaksyminę została również wspomniana w raporcie PBAC 2013, w którym zalecano ocenę oporności bakterii między innymi w kwestii oceny skutków długotrwałego stosowania ryfaksyminy u indywidualnych chorych, a także wymogów monitorowania narastającej lekooporności, jak i uwzględnienia w badaniach klinicznych punktu końcowego związanego z oceną oporności u bakterii. W związku z powyższym należałoby przeanalizować ryzyko wystąpienia oporności we wnioskowanej populacji na stosowanie ryfaksyminy, zwracając uwagę na możliwość jej stosowania do 96 tyg. w ramach uzgodnionego programu lekowego. Ponadto wydaje się słuszne wprowadzenie do kryteriów wyłączenia w programie lekowym zapisu o wyłączeniu pacjentów, którzy wykazują oporność na ryfaksyminę, a także uwzględnienie w badaniach diagnostycznych wykonywanych w ramach programu (zarówno w kwalifikacji pacjentów jak i monitorowaniu) testów umożliwiających identyfikację lekooporności na ryfaksyminę np.: posiewy mikrobiologiczne czy MIC.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tixteller (ryfaksymina) we wskazaniu leczenia przewlekłej encefalopatii wątrobowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.
- Szwecja – www.tlv.se

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16 marca 2016 roku przy zastosowaniu słowa kluczowego Tixteller (rifaximin). W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych i 0 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na istotne korzyści kliniczne wynikające z zastosowania preparatu we wnioskowanym wskazaniu na podstawie dostępnych dowodów naukowych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla Tixteller (ryfaksymina)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) kwiecień 2015	Przewlekła encefalopatia wątrobowa	Agencja rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych ryfaksyminy (produkt leczniczy Zaxine 550 mg) stosowanej w celu zmniejszenia ryzyka nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej. Rekomendację oparto na przedłożonym systematycznym przeglądzie badań RCT dotyczących zastosowania ryfaksyminy, krytycznej analizie farmakoekonomicznej opracowanej przez producenta oraz analizie populacji chorych z jawną encefalopatią wątrobową. Warunki zastosowania terapii: <ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedniej kontroli nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej w przypadku stosowania samej laktulozy, • stosowanie ryfaksyminy w skojarzeniu z najwyższą tolerowaną dawką laktulozy.
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) marzec 2015	Profilaktyka nawrotów epizodów encefalopatii wątrobowej	Agencja rekomenduje stosowanie i współfinansowanie ze środków publicznych ryfaksyminy (produkt leczniczy Targaxan 550 mg) stosowanej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Decyzję wydano w oparciu o skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa ryfaksyminy udokumentowany w badaniu RCT, a także oszacowaną efektywność kosztową w ramach świadczeń National Health Service.
Haute Autorité de Santé (HAS) marzec 2015	Profilaktyka nawrotów epizodów encefalopatii wątrobowej u pacjentów dorosłych	Agencja rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixtar 550 mg) w profilaktyce nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów dorosłych tylko w przypadku braku odpowiedniej skuteczności lub nietolerancji laktulozy lub laktitolu.
The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) październik 2014	Profilaktyka nawrotów epizodów encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥ 18 lat	Agencja rekomenduje stosowanie i współfinansowanie ze środków publicznych ryfaksyminy (produkt leczniczy Xifaxan 550 mg) stosowanej w profilaktyce nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥ 18 lat.
Scottish Medicines Consortium (SMC) sierpień 2013	Profilaktyka nawrotów epizodów encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥ 18 lat	Agencja rekomenduje stosowanie i współfinansowanie w ramach świadczeń National Health Service of Scotland ryfaksyminy (produkt leczniczy Targaxan 550 mg) stosowanej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥ 18 lat.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) kwiecień 2013	Profilaktyka nawrotów encefalopatii wątrobowej u pacjentów dorosłych po wcześniejszym epizodzie HE	Agencja rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych ryfaksyminy (produkt leczniczy Xifaxan 550 mg) stosowanej w skojarzeniu z laktulozą w profilaktyce nawrotów encefalopatii wątrobowej u pacjentów dorosłych po wcześniejszym epizodzie HE. Decyzję wydano w oparciu o wysoką potrzebę leczenia we wnioskowanej populacji (ang. high clinical need), istotne korzyści kliniczne z zastosowania preparatu we wnioskowanym wskazaniu oraz akceptowalną efektywność kosztową. Warunki zastosowania terapii: <ul style="list-style-type: none"> • prowadzenie leczenia przez specjalistę hepatologa lub gastroenterologa (lub w konsultacji w lekarzami ww. specjalności) • stosowanie ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulozą, pod warunkiem jej dobrej tolerancji, udokumentowany wcześniejszy epizod encefalopatii wątrobowej.
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland) Sierpień 2013	Profilaktyka nawrotów epizodów encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥ 18 lat	Ryfaksymina (produkt leczniczy Targaxan 550 mg) wskazana jest do stosowania w zmniejszeniu częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u chorych w wieku ≥ 18 lat. Brak pełnej oceny farmakoekonomicznej.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) listopad 2012	Profilaktyka nawrotów epizodów encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥ 18 lat	Produkt leczniczy Targaxan (ryfaksymina 550 mg) nie został poddany ocenie ze względu na trwającą weryfikację prowadzoną przez agencję NICE.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	-	-	-
Belgia	-	-	-
Bułgaria	-	-	-
Chorwacja	-	-	-
Cypr	-	-	-
Czechy	-	-	-
Dania	-	-	-
Estonia	-	-	-
Finlandia	100%	refundowany w zarejestrowanym wskazaniu	NIE
Francja	-	-	-
Grecja	-	-	-
Hiszpania	-	-	-
Holandia	-	-	-
Irlandia	100%	refundowany w zarejestrowanym wskazaniu	NIE
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	-	-	-
Litwa	-	-	-
Luksemburg	-	-	-
Łotwa	-	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	100%	refundowany w zarejestrowanym wskazaniu	NIE
Norwegia	100%	refundowany w zarejestrowanym wskazaniu	NIE
Portugalia	-	-	-
Rumunia	-	-	-
Słowacja	-	-	-
Słowenia	-	-	-
Szwajcaria	-	-	-
Szwecja	100%	refundowany w zarejestrowanym wskazaniu	NIE
Węgry	-	-	-
Wielka Brytania	100%	refundowany w zarejestrowanym wskazaniu	NIE
Włochy	-	-	-

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę ryfaksymina jest finansowana w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich 6 krajach finansowanie ryfaksyminy jest ograniczone do zarejestrowanym wskazań. We wszystkich 6 krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 57. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>Encefalopatia w przebiegu marskości wątroby – nieleczone może prowadzić śpiączki i do zgonu pacjenta. Po pierwszym epizodzie encefalopatii u osób wysokiego ryzyka występują kolejne epizody. Prawdźliwe leczenie i profilaktyka epizodów encefalopatii przedłuża życie chorych, może umożliwić dotrwanie do transplantacji wątroby.</p> <p>Jednym z mechanizmów leczniczych jest zmiana flory bakteryjnej jelit, ograniczających namnażanie bakterii produkujących substancje odgrywające role w patogenezie encefalopatii. W tym celu aktualnym standardem jest stosowanie laktulozy, która jednak może być nieskuteczna lub nietolerowana przez pacjentów.</p> <p>Możliwość stosowania rifaksyminy – pozwoliłaby na dodatnie tego leku do laktulozy dla zwiększenia skuteczności, lub dałaby możliwość stosowania tego leku u chorych nie tolerujących laktulozy.</p> <p>W sumie, jestem za wprowadzeniem finansowania leczenia rifaksyminą encefalopatii w przebiegu marskości wątroby w wybranych przypadkach.</p> <p>Program wymaga jednak modyfikacji (pisałem o tym już wcześniej do Ministerstwa Zdrowia). Mianowicie, w kryteriach włączenia należy zlikwidować zakrzepice żyły wrotnej, w przebiegu której nie ma encefalopatii, należy także wprowadzić do programu konieczność likwidacji klinicznych czynników predysponujących do encefalopatii (infekcje, krwawienie, stosowanie leków moczopędnych w nadmiarze, stosowanie a kochołu, benzodwiazepin), zanim zacznie się stosować rifaksyminę.</p>	<p>Powinna być możliwość stosowania rifaksyminy w wybranych przypadkach (po modyfikacji programu, o czym wyżej)</p>	<p>Jestem za finansowaniem ze środków publicznych (po modyfikacjach programu – jak wyżej) w wybranych uzasadnionych przypadkach.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało do organizacji pacjentów z prośbą o opinię w rozpatrywanej sprawie.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.01.2016 r. znak PLR.4600.2642.2015.3.BR (data wpływu do AOTMiT 22.01.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane), 56 szt; kod EAN 5909991053680.

Problem zdrowotny

Encefalopatia wątrobowa to zespół neurologiczny polegający na zaburzeniu funkcjonowania centralnego układu nerwowego na skutek działania toksyn pojawiających się w układzie w związku z uszkodzeniem wątroby przez niektóre leki, substancje toksyczne, ostre zakażenia podczas innych chorób wątroby, krwotoki do przewodu pokarmowego, wirusy (wirusowe zapalenie wątroby) lub alkohol.

Podstawowym celem leczenia encefalopatii wątrobowej jest eliminacja toksycznego działania amoniaku na ośrodkowy układ nerwowy, a więc zahamowanie wytwarzania tego związku przez florę bakteryjną jelit.

Dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2010 roku wykazują, że marskość wątroby była przyczyną zgonów około 9,2 przypadków na 100 000 w Polsce. Oczekujących na przeszczepienie wątroby w Polsce jest w przybliżeniu 150 osób/miesiąc, najczęściej są to osoby z zaawansowaną niewydolnością wątroby oraz z przewlekłą encefalopatią. W roku 2013 dokonano 315 zabiegów przeszczepień wątroby.

Dodatkowo patrz rozdział 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”

Alternatywne technologie medyczne

Założenie Wnioskodawcy o braku refundowanego komparatora dla ryfaksyminy we wnioskowanym wskazaniu należy uznać za zasadne.

Natomiast jako technologię alternatywną dla ryfaksyminy należy uznać laktulozę. Laktuloza jest wskazywana jako najczęściej stosowany lek pierwszego rzutu u chorych z jawną HE, zarówno przez ekspertów klinicznych, jak i w cytowanych rekomendacjach klinicznych oraz refundacyjnych. Ponadto koszt terapii laktulozą jest niski. W badaniach klinicznych włączonych do AKL większość pacjentów uprzednio było leczonych laktulozą. Ponadto w jednym z ramion pacjenci przyjmowali terapię skojarzoną ryfaksymina + laktuloza.

Dodatkowo w cytowanych rekomendacjach praktyki klinicznej (AASLD/EASL 2014) wśród preparatów stosowanych w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej wymieniano: niewchłanialne disacharydy, rozgałęzione aminokwasy (BCAA), L-asparaginian L-ornityny (LOLA), probiotyki, inhibitory glutaminazy, neomycynę, metronidazol, flumazenil, środki przeczyszczające oraz albuminy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy 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 >18 lat.

Randomizowane badania kliniczne i prospektywne badanie bez grupy kontrolnej:

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania o akronimie RFHE3001 wykazała, że zastosowanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, wiąże się z:

- istotnym statystycznie 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 wydłużeniem czasu do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową,

- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej,
- istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową,
- istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wzrostu nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna >2 punktów,
- istotnie statystycznie większą redukcją stężenia amoniaku we krwi żyłnej,
- istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów ocenianą za pomocą kwestionariusza CLDQ,
- istotnie statystycznie 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 różnicy odnośnie ryzyka hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn,
- brakiem istotnej statystycznie różnicy odnośnie czasu do wzrostu nasilenia drżenia grubofalowego rąk (ang. asterix). jednocześnie 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 ryfaksyminą w skojarzeniu z laktulozą.

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 różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Wyniki RCT ALI 2014 są sprzeczne z wynikami RCT RFHE3001 w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego: wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej. Mianowicie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, stwierdzono większą częstość występowania encefalopatii w grupie leczonej ryfaksyminą [n=16 (25,4%)], w porównaniu do grupy kontrolnej [n=14 (22,2%)].

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 Ali i wsp. mogły wykazywać oporność w odniesieniu do stosowanej ryfaksyminy. Jednocześnie autorzy badania Ali i wsp. Nie przedstawili dowodów potwierdzających ww. tezę.

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 Neff 2012 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.

Dodatkowo patrz rozdział 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analiza bezpieczeństwa

Randomizowane badania kliniczne i prospektywne badanie bez grupy kontrolnej:

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie ryfaksyminy w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie 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,

- brakiem istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w badaniu Ali i wsp.,
- W RCT RFHE3001 odnotowano obrzęki obwodowe u 9 (14,8%) pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone z ryfaksyminy i laktulozy oraz u 5 (7,5%) pacjentów przyjmujących monoterapię laktulozy (różnice nie były istotne statystycznie).

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.

Wyniki otwartego badania RFHE3002 wykazały, że długotrwałe (>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 RFHE3001) wiąże się ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji związanych z HE, jak i hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn, bez jednoczesnego wzrostu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, a także ryzyka zgonu. P

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.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Profil bezpieczeństwa oraz częstość występowania jakichkolwiek lub ciężkich działań niepożądanych w wyniku długoterminowego stosowania ryfaksyminy przez 24 miesiące (badanie RFHE3002) były zbliżone do obserwacji z badania RCT, w którym lek podawano przez 6 miesięcy (badanie RFHE3001). 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.

Dodatkowo patrz rozdział 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (26 lat) w celu oceny kosztowej-użyteczności stosowania ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulozą w porównaniu do laktulozy w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i częściowo dostosowany do populacji docelowej. Głównym ograniczeniem modelu jest nieuwzględnienie pacjentów kwalfikujących się do przeszczepu wątroby oraz pacjentów powyżej 18 rż. z zakrzepicą żyły wrotnej u których wystąpił epizod jawnej HE

Kluczowym założeniem modelu ekonomicznego jest przełożenie mniejszego ryzyka epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej wśród pacjentów stosujących ryfaksyminę na mniejsze ryzyko zgonu, pomimo braku badań RCT wykazujących wpływ ryfaksyminy na przeżycie całkowite we wnioskowanej populacji.

Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego w okresie obserwacji epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej ustalono na podstawie danych pacjentów z badania RFHE3001, natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej ustalono na podstawie danych z badania RFHE3002. Redukcja ryzyka kolejnych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej nie została udowodniona w żadnym badaniu RCT, dodatkowo w publikacji do badania RFHE3002 (Mullen 2004) nie przedstawiono wyników dla kolejnych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca przedstawił wyniki dwóch badań RCT: ALI 2014 i RFHE3001. Wyniki RCT ALI 2014 są sprzeczne z wynikami RCT RFHE3001 w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego: wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej. Mianowicie w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, stwierdzono większą częstość występowania encefalopatii w grupie leczonej ryfaksyminą [n=16 (25,4%)], w porównaniu do grupy kontrolnej [n=14 (22,2%)]. Nie testowano odmiennych wyników badania ALI 2004 w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulozą w porównaniu z laktulożą pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny i wiąże się to z koniecznością poniesienia wyższych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki uwzględniające i nieuwzględniające RSS wskazują, że stosowanie ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulożą w porównaniu z laktulożą jest opłacalne (tj. ICUR <3x PKB *per capita*).

Na podstawie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości zaobserwowano dużą wrażliwość modelu na testowanie parametrów dotyczących użyteczności, ICUR mieścił się w przedziale od 90 770 PLN/QALY do 207 076 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS oraz od [REDAKTOWANE] PLN/QALY do [REDAKTOWANE] PLN/QALY z RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy pacjenta w trzy letnim horyzoncie czasowym. Porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym - zakładającym brak refundacji produktu Tixteller i nowym, przedstawiającym stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej”.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku Tixteller w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 13,62 mln PLN ([REDAKTOWANE] PLN z RSS) w 2016 roku;
- 14,56 mln PLN ([REDAKTOWANE] PLN z RSS) w 2017 roku
- 15,55 mln PLN ([REDAKTOWANE] PLN z RSS) w 2018 roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdział 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Patrz rozdział 9. „Przegląd rekomendacji refundacyjnych”

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bass 2010 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, i wsp. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1071-81.
- Sanyal 2011 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.
- Neff 2013a 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.
- Mullen 2014 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.
- Bajaj 2015 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.
- Neff 2013b 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.
- Bannister 2014 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.
- Ali 2014 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 Coli Physicians Surg Pak* 2014; 24: 269-73.
- Neff 2012a 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).
- Neff 2012b 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).
- Preedy Preedy H, Fowell A, Aspinnall 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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AASLD/ EASL 2014 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.
- NIL 2015 Hryniewicz W, Ozorowskiego T (red.). Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu. Materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych i zespołów ds. antybiotykoterapii polskich szpitali. Narodowy Instytut Leków. Warszawa, 2015.
- CADTH 2015 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC Final Recommendation. Rifaximin. April 16, 2015. www.cadth.ca (dostęp: marzec 2016).
- NICE 2015 The National Institute for Health and Clinical Excellence. Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. NICE technology appraisal guidance 337. March 2015. www.nice.org.uk (dostęp: marzec 2016).
- HAS 2015 Haute Autorité de Santé. ANNEXE AVIS N° 2015.0030/SEM DU 11 MARS 2015. TIXTAR 550 mg, comprimé pelliculé.
- TLV 2014 www.tlv.se (dostęp: marzec 2016).
- SMC 2013 Scottish Medicines Consortium. Rifaximin 550mg film-coated tablets (Targaxan®). SMC No. 893/13. 09 August 2013. www.scottishmedicines.org.uk (dostęp: marzec 2016).
- PBAC 2013 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Rifaximin, tablet, 550 mg, Xifaxan®. April 2013 PBAC Meeting. www.pbs.gov.au (dostęp: marzec 2016).
- NCPE 2013 <http://kce.fgov.be> (dostęp: marzec 2016).

AWMSG 2012 All Wales Medicines Strategy Group. Reference No. 1058, rifaximin (Targaxan®) 550 mg film-coated tablet. www.awmsg.org (dostęp: marzec 2016).

Pozostałe publikacje

- ChPL Tixteller Charakterystyka Produktu Leczniczego Tixteller (ryfaksymina)
- Neff 2006 Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R, Jonas M, Novick D, Williamson C, Hess K, Thomas M, Buell J. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc.* 2006 Dec;38(10):3552-5.
- Huang 2007 Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Oct 15;26(8):1147-61.
- Sharma 2013 Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1458-1463.
- Kimer 2014 Kimer N, Krag A, Molier S, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:123-132.
- Vlachogiannakos 2013 Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:450-455.
- Sanya 2011 Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, Vemuru RP, Mazen Jamal M, Huang S, Merchant K, Bortey E, Forbes WP. 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
- Berni 2014 Berni E, Conway P, Nanuwa K, Currie C.J. PRM8 - Difficulty in establishing the impact of drugs on quality of life in cognitively impaired patients: Example of attempting to derive utility in patients treated with rifaximin-a for the reduction of recurrence of episodes of hepatic encephalopathy. *Value in Health* 2014 17:3 (A182)

14. Załączniki

- Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji
- Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE]. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Produkt leczniczy Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowany w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Centrum HTA. Kraków, luty 2016.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE]. Analiza kliniczna (AKL). Produkt leczniczy Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowany w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Centrum HTA. Kraków, maj 2015.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE]. Analiza ekonomiczna (AE). Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Tixteller® (56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy) w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w ramach programu lekowego. Centrum HTA. Kraków, luty 2016.
- Załącznik 6. [REDAKTOWANE]. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (BIA). Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Tixteller® (56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w ramach programu lekowego. Centrum HTA. Kraków, luty 2016.
- Załącznik 7. [REDAKTOWANE]. Analiza racjonalizacyjna (AR). Stosowanie produktu leczniczego Tixteller® (56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy) w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w warunkach polskich. Centrum HTA. Kraków, luty 2016.