

Rekomendacja nr 17/2016

z dnia 5 kwietnia 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tixteller, Rifaximinum, tabl. powł., 550 mg, 56 szt., w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tixteller, Rifaximinum, tabl. powł., 550 mg, 56 szt., w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)” w proponowanym kształcie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną opartą na dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, których wyniki się nie są ze sobą spójne. Autorzy badania Ali 2014 wskazali na różnice pomiędzy badaniem RFHE3001 przeprowadzonym w krajach zachodnich, a badaniem Ali 2014 przeprowadzonym w Pakistanie w odniesieniu do etiologii marskości wątroby, a także na możliwe różnice w rodzaju bakteryjnej flory jelitowej pacjentów, której właściwości, w tym oporność na antybiotyki uwarunkowane są czynnikami genetycznymi, a także środowiskowymi. Jednak powyższy wniosek autorów nie znajduje potwierdzenia w badanych parametrach. Ponadto w żadnym z badań nie analizowano punktów końcowych związanych z przeżyciem pacjentów. Nie przedstawiono też badań wskazujących na skuteczność ryfaksyminy w populacji polskiej.

Wnioskodawca wykazał w analizie ekonomicznej, że wnioskowana terapia jest kosztowo efektywna. Jednakże założył dożywotni (26 lat) horyzont czasowy, pomimo iż proponowany program lekowy przewiduje czas leczenia wynoszący 24 tygodnie (tylko w przypadku świadczeniobiorców pozostających w stadium C klasyfikacji wg Child-Pugh i zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby, należy kontynuować leczenia do czasu przeszczepienia wątroby jednakże nie dłużej niż 96 tygodni). Przy przyjęciu horyzontu analizy

zgodnego z czasem leczenia przewidzianym w programie wnioskowana terapia staje się nie opłacalna nawet po uwzględnieniu proponowanego podziału ryzyka.

Ograniczona jest również wiarygodność przedstawionych oszacowań liczebności populacji docelowej, wobec czego nie jest możliwe wskazanie rzeczywistych wydatków z budżetu płatnika.

Jednakże Prezes Agencji chciałby zwrócić uwagę, że wnioskowany lek mógłby stanowić profilaktykę nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej terapii w horyzoncie czasowym równym okresowi leczenia w programie lekowym oraz uwzględnienia poniższych uwag do przedstawionego programu.

Mając na uwadze kryteria włączenia do badań klinicznych oraz dostępne dane zasadnym wydaje się, aby ryfaksymina stosowana była w leczeniu skojarzonym z laktulozą u pacjentów, u których wykluczono odwracalne przyczyny encefalopatii wątrobowej (infekcje, toksyny, leki, itd.), a monoterapia laktulożą jest niewystarczająco skuteczna, lub w monoterapii w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji laktulozy.

Dodatkowo w przedstawionym programie lekowym proponowane są następujące zmiany:

- 1) uzupełnienie 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: 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;
- 4) usunięcie zapisu o konieczności wykonywania proteinogramu podczas kolejnych wizyt.

Wydaje się również słuszne wprowadzenie do kryteriów wyłączenia w programie lekowym zapisu o wyłączeniu pacjentów, którzy wykazą 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 oznaczenia minimalnego stężenia hamującego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller, Rifaximinum, tabl. powł., 550 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053680, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Encefalopatia wątrobowa (HE – ang. *Hepatic Encephatopathy*) 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.

HE 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 HE stanowi najważniejsze i najbardziej niepomyślne powikłanie.

Występowanie HE 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) HE, która może przejść w jawną postać choroby. Wystąpienie jawnej HE 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%. W związku z powyższym zapobieganie nawrotom epizodów encefalopatii jest istotnym celem leczenia u chorych po cofnięciu się objawów jawnej HE.

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 przeshzyjnej śródwątrobowej przetoki wrotno-systemowej (TIPS – ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) 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.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym wykazu refundowanych leków brak jest aktualnie refundowanego komparatora dla ryfaksyminy we wnioskowanym wskazaniu.

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. W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej większość pacjentów uprzednio było leczonych laktulozą. Ponadto w jednym z ramion pacjenci przyjmowali terapię skojarzoną ryfaksymina + laktuloza.

Dodatkowo w cytowanych rekomendacjach praktyki klinicznej (*American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver 2014*) wśród preparatów stosowanych w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej wymieniano: niewchłaniane disacharydy, rozgałęzione aminokwasy (BCAA), L-asparaginian L-ornityny (LOLA), probiotyki, inhibitory glutaminazy, neomycynę, metronidazol, flumazenil, środki przeczyszczające oraz albuminy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ryfaksymina jest lekiem przeciwbakteryjnym należącym do grupy ryfamycyn, które nieodwracalnie wiążą się z podjednostką beta bakteryjnej DNA-zależnej polimerazy RNA i wskutek tego hamują syntezę bakteryjnego RNA.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tixteller jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Wskazanie to pokrywa się z wnioskowanym w ramach programu lekowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę efektywności klinicznej ryfaksyminy wnioskodawca oparł o 3 randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ryfaksyminy stosowanej w dawce 550 mg/2xdość z placebo, w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej:

- RFHE3001 (Bass 2010, Sanyal 2011, Neff 2013 - abstrakt) – do badania włączono 299 pacjentów, okres obserwacji wynosił 6 miesięcy, wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 punkty w skali Jadad (ze względu na zastosowanie randomizacji blokowej ze stratyfikacją w badaniu) na 5 możliwych;
- Ali 2014 – do badania włączono 126 pacjentów, okres obserwacji wynosił 6 miesięcy, wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 punkty w skali Jadad (ze względu na brak opisu metody randomizacji w publikacji) na 5 możliwych.
- Bajaj 2011 – do badania włączono 42 pacjentów, okres obserwacji wynosił 8 tygodni, wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 punkty w skali Jadad (ze względu na brak opisu metody zamaskowania i zastosowanie randomizacji blokowej) na 5 możliwych (badanie to uwzględniono w ramach analizy bezpieczeństwa).

Dodatkowo uwzględniono:

- wyniki długoterminowego, otwartego badania typu open-label (RFHE3002), do którego włączono część pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną (RCT – ang. *randomized controlled trial*) RFFIE3001, a także przedstawiono wyniki analiz *post hoc* opartych na danych z RCT RFFIE3001 oraz badania RFHE3002;
- 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 badaniach do oceny skuteczności wnioskowanej terapii użyto między innymi dwóch skal:

- skala Conna – 4 stopniowa skala gdzie 0 oznacza brak zaburzeń osobowości i zachowania, a 4 to śpiączka.
- klasyfikacja Child- Pugh – klasyfikacja oceny ryzyka śmiertelności okołoperacyjnej u chorych na marskość wątroby poddawanych zabiegom zespolenia 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.

Zgodnie z wynikami uzyskanymi w badaniu RCT RFHE3001 stosowanie ryfaksyminy w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie przewagą wnioskowanej interwencji dla następujących punktów końcowych:

- niższe o 58% ryzyko wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy – iloraz hazardów (HR – ang. *hazard ratio*) wynosił 0,42 (95% CI: 0,28; 0,64);
- niższe o 52% ryzyko wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy – ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*) wynosiło 0,48 (95% CI: 0,34; 0,68), a NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) 5 (95% CI: 3; 8);
- niższe o 45% ryzyko wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w subpopulacji chorych z marskością wynikającą z wirusowego zapalenia wątroby typu C, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy – RR=0,55 (95% CI: 0,33; 0,88);

- niższe o 52% ryzyko wystąpienia jawnej encefalopatii wątrobowej – RR=0,48 (95% CI: 0,34; 0,68)
- niższe o 45% ryzyko nasilenia objawów >2 punkty według skali Conna – RR=0,55 (95% CI: 0,37; 0,80);
- niższe o 77% ryzyko równoczesnego wzrostu nasilenia objawów w skali Conna i wzrostu nasilenia (ang. *asterixis*) o 1 punkt względem wartości wyjściowej wynoszącej 0 – RR=0,23 (95% CI: 0,07; 0,71);
- niższe ryzyko wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy w zależności od stopnia zaawansowania marskości wątroby według klasyfikacji Child-Pugh o:
 - 66,1% dla klasy A – HR=0,339 (95% CI: 0,153; 0,749);
 - 55,8% dla klasy B – HR=0,442 (95% CI: 0,239; 0,816);
 - 65,5% dla klasy C – HR=0,345 (95% CI: 0,115; 1,037);
- niższe o 50% ryzyko wystąpienia do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy – HR=0,50 (95% CI: 0,29; 0,87);
- niższe o 40% ryzyko wystąpienia hospitalizacji związanej z encefalopatią wątrobową – RR=0,60 (95% CI: 0,36; 0,99), a NNT=12 (95% CI: 6; 382);
- niższe o 53,7% ryzyko nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy – HR=0,463 (95% CI: 0,312; 0,685)
- niższe o 45% ryzyko nasilenia objawów encefalopatii wątrobowej w skali Conna – RR=0,55 (95% CI: 0,39; 0,75), a NNT=5 (95% CI: 4; 10);
- poprawą jakości życia pacjentów, która oceniano za pomocą kwestionariusza CLDQ (ang. *Chronic Liver Disease Questionnaire*) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy: poczucie zmęczenia, objawy brzuszne, objawy ogólnoustrojowe, aktywność życiowa, reakcje emocjonalne, nerwowość, łączny wynik CLDQ.

Natomiast w badaniu Ali 2014 w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, stwierdzono większą częstość występowania encefalopatii w grupie leczonej ryfaksyminą, jednakże różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej.

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 ryfaksyminą 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 ryfaksyminą 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 ryfaksyminą w badaniu RFHE3001 (22%), jak i w nowej grupie otrzymującej ryfaksyminę w badaniu RFHE3002 (20,5%), 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; $p<0,0001$).

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 ryfaksyminą przez okres 24 miesięcy (N=82).

Wskaźnik częstości występowania przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii ryfaksyminą 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/ 2x na dobę wiąże się z 79% redukcją ryzyka wystąpienia przełomowego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, a liczba chorych jaka musi zostać poddana leczeniu ryfaksyminą (zamiast placebo) w celu uniknięcia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy wyniosła 3.

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 istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w przypadku zmiany interwencji z placebo na ryfaksyminę ($p<0,0001$). Z grupy 39 pacjentów, u których wystąpił epizod jawnej encefalopatii wątrobowej w trakcie wcześniejszego stosowania placebo, jedynie 13 chorych (33,3%) doświadczyło epizodu HE w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii ryfaksyminą w ramach badania 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 była istotna statystycznie. 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 porównującej efekty kliniczne ryfaksyminy stosowanej w skojarzeniu z laktulozą względem samej ryfaksyminy. Łącznie 352 pacjentów (89,8%) stosowało ryfaksyminę i jednocześnie laktulozę, a 40 chorych (10,2%) otrzymywało tylko ryfaksyminę. Stopień zaawansowania marskości wątroby w skali MELD był nieco niższy w grupie pacjentów otrzymujących ryfaksyminę w monoterapii (średnia=10,2) niż u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfaksyminę i laktulozę (średnia=13,1). Przełomowy epizod jawnej encefalopatii wątrobowej wystąpił u 4 pacjentów (10%) leczonych samą ryfaksyminą oraz u 157 chorych (44,6%) stosujących ryfaksyminę w skojarzeniu z 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 istotnej statystycznie różnicy pomiędzy przeżyciem pacjentów z jednym lub dwoma wcześniejszymi epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej (p=0,899), obserwowano natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy przeżyciem chorych z jednym lub dwoma epizodami HE, a większą liczbą epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w historii choroby (p<0,001).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania RFHE3001, stosowanie ryfaksyminy w porównaniu z placebo nie wiązało się z istotną statystyczną zmianą ryzyka wystąpienia:

- zgonów;
- jakichkolwiek działań niepożądanych;
- jakichkolwiek działań niepożądanych o łagodnym, umiarkowanym lub dużym nasileniu;
- jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych
- nudności, wodobrzusza, żylaków przełyku, zapalenia płuc, wymiotów, uogólnionych obrzęków, marskości wątroby, zapalenia tkanki łącznej lub ostrej niewydolności nerek, zmęczenia, obrzęków obwodowych.

Odnotowano, że stosowanie ryfaksyminy w porównaniu z placebo wiąże się z ponad 8-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia anemii, a parametr NNH (liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie

prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego ang. *number needed to harm*) 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.

Zgodnie z wynikami badania Ali 2014 podanie ryfaksyminy w porównaniu z placebo nie wiązało się z istotną statystycznie różnicą w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Zgodnie z wynikami badania Bajaj 2011 podanie ryfaksyminy w porównaniu z placebo nie wiązało się z istotną statystycznie różnicą w zakresie ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych jak: nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcia brzucha, ból głowy lub biegunka w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Wyniki otwartego badania RFHE3002 oraz analiz *post-hoc* opartych na wynikach badań RFHE3001 i RFHE3002 wskazują, że długotrwałe stosowanie ryfaksyminy nie wpływa na wzrost wskaźnika częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych w porównaniu z grupą historyczną.

Zgodnie z ChPL Tixteller do najczęściej występujących działań niepożądanych należy: depresja, zawroty głowy, ból głowy, ból w nadbrzuszu, wzmożone napięcie powłok brzusznych, biegunka, nudności, wodobrzusze, wymioty, duszność, wysypka, świąd, skurcze mięśni, bóle stawów, obrzęk obwodowy.

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- autorzy badania Ali 2014 wskazali na dodatkowe różnice pomiędzy badaniem RFHE3001 przeprowadzonym w krajach zachodnich, a badaniem Ali 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. Wyniki w tym badaniu (Ali 2014) są sprzeczne z wynikami RFHE3001 w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego: wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej. Mianowicie, w badaniu Ali 2014 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%)].

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- okres leczenia w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących profilaktycznego zastosowania ryfaksyminy w zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej był relatywnie krótki (6 miesięcy). Wnioskowany program stanowi, że czas leczenia wynosi 24 tygodnie, jednakże dopuszcza ponowne włączenie do programu na kolejne cykle leczenia;
- pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu RCT o akronimie RFHE3001 oraz w badaniu Ali 2014 miał charakter złożonego punktu końcowego, będącego sumą zmian kilku parametrów, nie jest wiadome, która ze zmian miała największy wpływ;
- badanie RCT Ali 2014 przeprowadzono w 1 ośrodku klinicznym w Pakistanie i uwzględniało małą liczbę pacjentów (63 chorych w każdej grupie);
- brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z przewlekłą encefalopatią wątrobową;
- brak jest 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);

- 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 różnic), ponieważ może wiązać się z uszkodzeniem i tak niewydolnej wątroby. W związku z tym powinny być wdrożone badania mające na celu wyjaśnienie ww. zjawiska;
- 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 2014 włączono populację chorych bez względu na wiek, natomiast do uzgodnionego programu lekowego mają być kwalifikowani pacjenci w wieku powyżej 18 lat;
- w badaniu RFHE3001 należy zauważyć, że grupy były podobne pod względem wartości wyjściowych, chociaż więcej mężczyzn było w grupie placebo (67%) niż w grupie ryfaksyminy (54%);
- brak jest 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 ich 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 długotrwanie 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, zważwszy na możliwość jej stosowania do 96 tyg. w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach złożonego wniosku przedstawiono instrument podziału ryzyka, który

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach oceny ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej. Przyjęto dożywni horyzont czasowy (26 lat).

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), omeprazolom, furosemidum, spironolactonum, propranololum; badania diagnostyczne);

- kosztem wizyty ambulatoryjnej po leczeniu HE;
- kosztem hospitalizacji z powodu epizodu jawnej HE.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy oszacowany ICUR wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego :
 - 90 770 PLN – bez uwzględnienia RSS;
 - ██████████ – z uwzględnieniem RSS;
- z perspektywy wspólnej:
 - 91 593 PLN – bez uwzględnienia RSS;
 - ██████████ – z uwzględnieniem RSS.

Natomiast cena progowa:

- z perspektywy płatnika publicznego :
 - 1 723,22 PLN – bez uwzględnienia RSS;
 - ██████████ – z uwzględnieniem RSS;
- z perspektywy wspólnej:
 - 1 711,96 PLN – bez uwzględnienia RSS;
 - ██████████ – z uwzględnieniem RSS.

Ograniczenia

Zidentyfikowane niepewności oraz ograniczenia wiarygodności przedstawione dla wyników analizy klinicznej przekładają się również na wiarygodność zaprezentowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej.

Dodatkowo na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- 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.
- 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, natomiast w modelu ekonomicznym ryfaksymina stosowana była do zgonu pacjenta. W sytuacji gdy horyzont modelu zostanie skrócony do 24 tygodni, wnioskowana technologia staje się nieopłacalna - nawet po uwzględnieniu proponowanego podziału ryzyka oraz niezależnie od perspektywy
 - perspektywa płatnika:
 - bez RSS - ICUR = 170 882 PLN/QALY,
 - z RSS - ICUR = ██████████ PLN/QALY,
 - perspektywa wspólna:
 - bez RSS - ICUR = 170 118 PLN/QALY,

- z RSS - ICUR = [] PLN/QALY;
- w modelu ekonomicznym nie uwzględniono subpopulacji pacjentów kwalifikującej się do przeszczepu wątroby, u których ryfaksymina może być stosowana wyjątkowo do 96 tygodni;
- 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
 - większą ilość pierwszych epizodów jawnej HE wymagających hospitalizacji.Wykazane poniżej przez wnioskodawcę rozbieżności faworyzują wnioskowaną terapię poprzez zawyżenie efektu zdrowotnego .

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. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyższość wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną (standardowa opieka), w związku z tym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet wnioskodawca przeprowadził z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy pacjenta w trzy letnim horyzoncie czasowym. Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzono wśród 3 ekspertów klinicznych w Polsce, na których podstawie ustalono, że roczna wielkość docelowej populacji w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wyniosła w 2015 roku ok. 1000 pacjentów w wariacie najbardziej prawdopodobnym (zakres od 800 do 1200). Nakładając na tę wartość założenia dotyczące udziałów

w rynku oraz ilości pacjentów, którzy będą stosować wnioskowany lek, populacja uwzględniona w analizie wnioskodawcy wynosiła: 855 w 1 roku, 899 w 2 roku, 947 w 3 roku.

Uwzględniono następujące koszty:

- koszt dodatkowej opieki nad pacjentem, w tym koszty stosowania uzupełniającego leczenia preparatami refundowanymi (spironolactonum, furosemidum, propranololum, omeprazololum, phytomenadionum, acidum folicum, carvedilolum);
- koszt związany z hospitalizacją pacjenta wynikającą z wystąpienia jawnego epizodu encefalopatii;
- koszty refundacji preparatu Tixteller.

Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę wskazują na wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego spowodowanych finansowaniem ryfaksyminą:

- 13,62 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 1 roku;
- 14,56 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 2 roku;
- 15,55 mln PLN ([REDACTED] PLN z RSS) w 3 roku;

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w związku z faktem iż nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do omawianego programu lekowego wnioskodawca oszacował liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów klinicznych, przez co rzeczywista wartość może odbiegać od tej przyjętej w analizie;
- w analizie założono, że 83,3% pacjentów z analizowanej populacji będzie stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Natomiast jeden z ekspertów klinicznych wskazał, że wnioskowana technologia stosowana byłaby u około 20% chorych, którzy mieli wskazanie do stosowania laktulozy (ale okazała się nieskuteczna, mało skuteczna, lub nietolerowana);

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia wiarygodności analizy klinicznej oraz ekonomicznej zasadnym wydaje się pogłębienie proponowanego RSS w celu zagwarantowania opłacalności wnioskowanej interwencji w horyzoncie czasowym przewidzianym w proponowanym programie lekowym (24 tygodnie).

Uwagi do zapisów programu lekowego

W kryteriach włączenia do badania RFHE3001 oraz Ali 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 jest informacji o grupie pacjentów ze współistniejącą zakrzepicą żyły wrotnej.

Mając na uwadze powyższe oraz dostępne dane zasadnym wydaje się, aby ryfaksymina stosowana była w leczeniu skojarzonym z laktulożą u pacjentów, u których wykluczono odwracalne przyczyny encefalopatii wątrobowej (infekcje, toksyny, leki, itd.), a monoterapia laktulożą jest niewystarczająco skuteczna lub w monoterapii w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji laktulozy. Dodatkowo w przedstawionym programie lekowym proponowane są następujące zmiany:

- 1) uzupełnienie 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 laktulozą oraz nietolerancja lub przeciwwskazanie laktulozy;
- 2) usunięcie z pkt. 1 dot. kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego zapisku: do programu kwalifikowania są pacjenci z rozpoznaną zakrzepicą żyły wrotnej
- 3) usunięcie z pkt. 1 dot. badań stosowanych przy kwalifikacji do leczenia ryfaksyminał 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;
- 4) usunięcie zapisu o konieczności wykonywania proteinogramu podczas kolejnych wizyt.

Wydaje się również słuszne wprowadzenie do kryteriów wyłączenia w programie lekowym zapisu o wyłączeniu pacjentów, którzy wykażą 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 oznaczenia minimalnego stężenia hamującego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązanie 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%. Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Narodowy Instytut Leków (NIL) 2015 – rekomendacja ta wskazywała, że:
 - stosowanie ryfaksyminy w porównaniu z disacharydami jest podobnie skuteczne, lecz lepiej tolerowane;
 - u pacjentów z ostrą postacią HE zalecane jest stosowanie laktulozy, przede wszystkim w oparciu o analizę ekonomiczną; u pacjentów, dla których koszt nie jest decydujący, należy rozważyć ryfaksyminę;
- American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver (AASLD/EASL) 2014 – rekomendacja ta:
 - w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej zalecała stosowanie laktulozy jako leku pierwszego wyboru, a potem ryfaksyminy w połączeniu z laktulozą;
 - w profilaktyce nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej zalecała stosowanie laktulozy po pierwszym epizodzie HE, a ryfaksyminy+laktulozy po drugim epizodzie HE. Jednocześnie nie zalecała stosowania laktulozy lub ryfaksyminy w prewencji HE

wywołanej przeszłyjnymi wewnątrzwątrobowymi zespoleniami wrotno-układowymi (TIPSS – ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii:

- 5 z nich pozytywnie odnosiło się do stosowania ryfaksyminy w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥ 18 lat.
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015;
 - The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2015;
 - The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) 2014;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2013;
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland) 2013;
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2012;
- Natomiast 2 były pozytywne z ograniczeniami:
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 – ryfaksymina może być stosowana tylko w przypadku braku odpowiedniej skuteczności lub nietolerancji laktulozy lub laktitolu;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2013 – ryfaksymina + laktuloza może być stosowana pod warunkiem:
 - prowadzenia leczenia przez specjalistę hepatologa lub gastroenterologa (lub w konsultacji w lekarzami ww. specjalności);
 - stosowania ryfaksyminy + laktulozy, pod warunkiem jej dobrej tolerancji;
 - udokumentowanego wcześniejszego epizodu encefalopatii wątrobowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę ryfaksymina jest finansowana w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Finlandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Węgry, Włochy. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. We wszystkich 6 krajach finansowanie ryfaksyminy jest ograniczone do zarejestrowanych wskazań, a RSS nie są stosowane. Tixteller jest finansowany w jednym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Węgry.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.01.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2642.2015.3.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Tixteller, Rifaximinum, tabl. powł., 550 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991053680 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2016 z dnia 4 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Tixteller (rifaksymina) kod EAN: 5909991053680, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2016 z dnia 4 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Tixteller (rifaksymina) kod EAN: 5909991053680, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”.
2. Raport nr OT.4352.1.2016. Wniosek o objęcie refundacją Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”.