



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.3.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Tixteller (rifaximinum) , tabletki powlekane, 550 mg, 56 szt., kod EAN 5909991053680 stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie Przewlekłej Encefalopatii Wątrobowej (ICD-10 G92)”,

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Katarzyna Sumińska-Jasińska

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Wniosek o objęcie refundacją leku **Tixteller (rifaximinum)**, tabletki powlekane, 550 mg, 56 szt., kod EAN 5909991053680 stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie Przewlekłej Encefalopatii Wątrobowej (ICD-10 G92)”,

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
-dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie ~~mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu~~⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Jestem Dyrektorem Generalnym i Członkiem Zarządu Alfa Wassermann Polska Sp. z o.o. będącego wnioskodawca w tej sprawie.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 01.04.2016.....

Katarzyna Surmińska-Jasłńska
Członek Zarządu, Dyrektor Generalny
Alfa Wassermann Polska Sp. z o.o.

⁵niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	<p>Ze względu na złożony charakter jednostki chorobowej jaką jest encefalopatia wątrobowa oraz różnice w leczeniu jej poszczególnych stadiów, których spektrum rozciąga się od klinicznie nieuchwytnych do śpiączki, a przechodzenie do kolejnych stadiów encefalopatii wątrobowej, obejmujących swym zasięgiem nowe obszary zaburzeń neuropsychiatrycznych jest procesem ciągłym, a nie etapowymi wynikający z tego <u>niezwykle zawiły charakter zagadnienia</u> jakim jest wnioskowana technologia, Wnioskodawca wnosi o skorzystanie z wyjaśnień eksperta, specjalizującego się w leczeniu tej jednostki chorobowej.</p> <p>Takim ekspertem mógłby być na przykład redaktor najnowszej monografii „Encefalopatia Wątrobowa” wyd. PZWL marzec 2016</p> <p>W analizie wielokrotnie widać, że ten zawiły problem nastrocza trudności, np. wskazana na stronie 21 przez analityków publikacja Treatment of Acute Hepatic Encephalopathy : Comparing the Effects of Adding Rifaximin to Lactulose on Patient Outcomes, nie uwzględniona przez Wnioskodawcę w analizie HTA <u>nie dotyczy wnioskowanej technologii</u>- dotyczy leczenia epizodów „ostrej” encefalopatii wątrobowej, gdzie celem badania było określenie wpływu skojarzonej terapii ryfaksyminy z laktulozą na długość hospitalizacji pacjenta.</p> <p>Dlatego w ocenie Wnioskodawcy, wyjaśnienia złożone przez zaproponowanego lub innego eksperta specjalizującego się w leczeniu pacjentów z encefalopatią wątrobową byłyby niezmiernie pomocne w zrozumieniu tematu.</p> <p>Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo z Ministerstwa Zdrowia w uzupełnieniach przedstawił dwie niezależne opinie ekspertów- prof. Jacka Juszczyka z Poznania oraz prof. Barbary Skrzydło-Radomańskiej z Lublina dotyczące odmienności leczenia poszczególnych stadiów encefalopatii wątrobowej</p>
Str. 20 i 21	<p><i>Dotyczy przedstawionej przez Agencję oceny strategii wyszukiwania „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.”</i></p>

	<p>1. Wyboru komparatora nie dokonywano w ramach Analizy klinicznej (AK) lecz na etapie opracowywania Analizy Problemu Decyzyjnego. Jak zaznaczono w ww. dokumencie (rozdział 4.) przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej brano pod uwagę m.in.: polską praktykę (badanie ankietowe przeprowadzone w referencyjnych ośrodkach klinicznych), zalecenia światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), wskazania rejestracyjne, jak i projekt Programu lekowego. Ponieważ wybór interwencji alternatywnej – komparatora dla interwencji wnioskowanej został zdeterminowany w Analizie Problemu Decyzyjnego, nie istniała konieczność doboru innego komparatora w trakcie przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia wtórnych i pierwotnych badań klinicznych w ramach AK.</p> <p>2. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych opisana została w rozdziale 14.1.1. Analizy klinicznej (AK), a w procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W tabeli nr. 38 AK zestawiono słowa kluczowe obejmujące: problem zdrowotny oraz interwencję wnioskowaną. W odniesieniu do interwencji alternatywnej – komparatora, podobnie, jak punktów końcowych nie zastosowano ograniczeń na etapie samego przeszukiwania medycznych baz danych.</p> <p>Pomimo, że strategia wyszukiwania badań klinicznych nie uwzględniała słów kluczowych dla wybranego komparatora (placebo/ brak interwencji), wyboru badań spełniających wszystkie kryteria włączenia do AK (w tym kryteriów dot. komparatora) dokonywano na kolejnych etapach selekcji zidentyfikowanych danych.</p>
Str. 28	<p><i>Dotyczy uwagi Agencji odnośnie występowania w badaniu obrzęków obwodowych</i></p> <p>W badaniu RFHE3001 obrzęki obwodowe odnotowano u 21 pacjentów (15%) z grupy ryfaksyminy i 13 pacjentów (8,2%) z grupy placebo, takie dane znajdują się również w zatwierdzonej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Należy jednak podkreślić, że <u>różnice pomiędzy obydwoma grupami były nie istotne statystycznie.</u> Obrzęki obwodowe często występują u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym, nie są poważnym działaniem niepożądanym, zagrażającym życiu pacjenta. <u>Należy podkreślić, że obrzękom obwodowym, będącym objawem niewydolności wątroby towarzyszyłaby splenomegalia, wodobrzusze i krwawienia z żyłaków przełyku.</u></p>
Str. 28	<p><i>Dotyczy sprzeczności wyników badania ALI 2014 z wynikami RCT RFHE3001 w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego.</i></p> <p>Poza argumentami wskazanymi w uwagach do strony 58, dotyczącymi wiarygodności źródła jakim jest badanie ALI, należy podkreślić, że sami pakistańscy badacze w publikacji przyznają, iż</p>

	<p><u>flora bakteryjna okrężnicy chorych na encefalopatię w Pakistanie różni się znacząco od flory bakteryjnej okrężnicy chorych na encefalopatię w Europie.</u> Stąd też może wynikać brak różnic pomiędzy grupami pacjentów pakistańskich leczonych ryfaksyminą vs placebo w wystąpieniu encefalopatii wątrobowej- ze względu na genetyczną i środowiskową oporność na antybiotyki.</p> <p>Ryfaksymina wykazuje szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, włączając w to większość bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, tlenowych i beztlenowych, w tym gatunków wytwarzających amoniak. Ryfaksymina może hamować namnażanie bakterii powodujących deaminację mocznika, ograniczając tym samym produkcję amoniaku i innych substancji uważanych za pełniące ważną rolę w patogenezie encefalopatii wątrobowej. Jednakże przy wystąpieniu pierwotnie zwiększonej oporności bakterii na ryfaksyminę, jaką obserwuje się w populacji pakistańskiej, brak wrażliwości bakterii na rifaksyminę będzie powodował brak obserwowanej skuteczności. Możliwe jest iż zastosowanie wyższej dawki poprawiłoby odpowiedź pacjentów w badaniu.</p> <p>Wnioskujący podziela stanowisko badaczy Ali i wsp dotyczące różnic pomiędzy populacją europejską i pakistańską, w związku z tym badanie RCT RFHE3001 powinno być badaniem referencyjnym dla polskiej populacji pacjentów chorych na marskość wątroby zagrożonej wystąpieniem epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. W przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii w Polsce istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, iż zakwalifikowani zostaną do programu lekowego pacjenci pochodzący z Islamskiej Republiki Pakistanu</p>
Str. 28 i 29	<p><i>Dotyczy wskazanych przez Agencję ograniczeń w braku danych mikrobiologicznych oceny oporności bakterii jelitowych na długotrwałe stosowanie rifaksyminy.</i></p> <p>Nie ma możliwości w rutynowych badaniach diagnostycznych oznaczenia oporności na ryfaksyminę. Ryfaksymina jest niewchłanianym lekiem przeciwbakteryjnym. Badania wrażliwości in vitro nie mogą być wykorzystane do wiarygodnego ustalenia wrażliwości lub oporności bakterii na ryfaksyminę. Obecnie brakuje wystarczającej ilości danych do ustalenia klinicznej interpretacji wartości granicznych do określenia wrażliwości bakterii.</p> <p>Wyselekcjonowaniu szczepów opornych bakterii przeciwdziałają bardzo wysokie stężenia ryfaksyminy osiągane w jelicie oraz panujące tam beztlenowe środowisko. <u>Wyniki badania RFHE3002 wskazują iż długotrwałe leczenie ryfaksyminą od 6 do 24 m-cy nie powodowało utraty skuteczności w zakresie ochrony przed epizodami jawnej encefalopatii wątrobowej i zmniejszenia liczby hospitalizacji. Świadczy to pośrednio o braku powstawania klinicznie istotnej oporności bakterii na ryfaksyminę w okresie 24 m-cy leczenia.</u></p>
Str. 30	<p><i>Dotyczy komentarza analityków dotyczącego wieku pacjentów włączanych do badania ALI</i></p>

	<p>W publikacji badaniu ALI i wsp.2014 nie ma żadnej informacji, ilu pacjentów poniżej 18 r.ż. zostało włączonych do badania. Autorzy jedynie podają informację, iż większość badanych pacjentów znajdowała się w grupie wiekowej 41-69 lat. Dlatego Wnioskodawca skontaktował się z autorem badania dr Ali Bushra, pracującym w Department of Gastroenterology-Hepatology, Shaikh Zayed Hospital i uzyskał od autora badania informację na piśmie, iż do badania nie włączono żadnego pacjenta poniżej 18 r.ż.</p>
Str. 39	<p><i>Komentarz do kazuistycznego przypadku Lutz 2014.</i></p> <p>Ponieważ od 2010 roku ryfaksymina jest szeroko i powszechnie stosowana na całym świecie w profilaktyce nawrotów encefalopatii wątrobowej u chorych z marskością wątroby, u których istnieje ryzyko wystąpienia spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (SBP), w ostatnich latach przeprowadzono kilka badań klinicznych zastosowania ryfaksyminy w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym z norfloksacyną zarówno w pierwotnej jak i wtórnej profilaktyce spontanicznego zapalenia otrzewnej- wyniki tych badań są korzystne dla ryfaksyminy i potwierdzają wyniki badania RTC Abdullah 2015 – ryfaksymina redukuje ryzyko wystąpienia spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej u pacjentów z marskością wątroby w stopniu porównywalnym a nawet wyższym niż norfloksacyna. W badaniu Mostafa i wsp. 2015, 70-ciu pacjentów z marskością wątroby z wodobrzuszem zostało podzielonych na dwie grupy, w randomizacją pojedynczej ślepej próby. Jedna grupa (n = 40) otrzymywała ryfaksyminę a druga grupa (n = 30) otrzymywała norfloksacynę (grupa kontrolna). Czas trwania leczenia wynosił 6 miesięcy. Trzy miesiące po zakończeniu leczenia , w pięciu przypadkach w grupie norfloksacyny rozwinęło się SBP , podczas gdy wszyscy pacjenci w grupie ryfaksyminy byli wolni od SBP . Sześć miesięcy po zakończeniu leczenia , pacjenci po terapii ryfaksyminą wykazywali bardziej efektywną remisję SBP niż pacjenci po terapii norfloksacyną .</p> <p>Mostafa T I wsp.: Turk J Gastroenterol. 2015 Mar;26(2):163-9. The efficacy and the immunomodulatory effect of rifaximin in prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic Egyptian patients. World J Gastroenterol. 2012 Apr 14;18(14):1700-2. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Tsianos EV.</p> <p>W najnowszym numerze „Hepatology International” 2016 Mar;10(2):377-85 zostało opublikowane badanie Assem i wsp. „Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a prospective randomized open-label comparative multicenter study”. Na tegorocznej Konferencji EASL w Barcelonie (13-17.04.2016) w dniu 16 kwietnia w Late-breaker session zostaną zaprezentowane przez prof. Sherief M. Abd-Elsalam z Egiptu wyniki badania „Randomized controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis”</p>

<p>str. 45, 53 i 67</p>	<p><i>Dotyczy wskazanych przez Agencję różnic pomiędzy populacją włączoną do badań klinicznych a proponowaną do włączenia do programu terapeutycznego:</i></p> <p>Wnioskodawca nie zgadza się ze stanowiskiem oceniającego, iż badanie RFHE3001 nie obejmowało populacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu wątroby, ponieważ kryterium wyłączenia z badania było jedynie oczekiwanie na przeszczep wątroby w horyzoncie czasowym 1 miesiąca od wizyty screeningowej do badania. Oznacza to, iż do badania mogli być kwalifikowani pacjenci, którzy oczekiwali na przeszczep wątroby w dłuższej perspektywie. Wnioskujący podkreśla, w ślad za Konsultantem Krajowym, oraz ekspertami EASL/AASLD iż transplantacja wątroby jest najskuteczniejszą technologią medyczną, która prowadzi do całkowitego wyleczenia chorego z encefalopatią wątrobową, w związku z tym pacjenci z nawracającą encefalopatią wątrobową, wpisani na listę kandydatów do przeszczepu, nie mogą być wykluczani ani z badań klinicznych ani z uzgodnionego programu lekowego, który ma na celu wydłużenie czasu pozostawania w remisji chorego aby mógł dożyć do momentu przeszczepu. Pacjenci z rozpoznaną zakrzepicą żyły wrotnej również nie byli wykluczani z badań klinicznych, jeżeli spełniali kryteria kwalifikacji. Niemniej, jeżeli Ministerstwo Zdrowia oraz Eksperti kliniczni przychylią się do wniosku Agencji wskazanego na stronie 67, Wnioskodawca nie wnosi sprzeciwu wobec usunięcia z programu pacjentów z zakrzepicą żyły wrotnej oraz badań USG Doppler oraz angio TK przeprowadzanych w tej właśnie populacji pacjentów, natomiast podtrzymuje włączanie pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu wątroby.</p>
<p>Str. 49</p>	<p><i>Dotyczy wskazanych przez Agencję różnic w dwóch wersjach modelu.</i></p> <p>Zgodnie z prośbą Analityków przedstawioną w piśmie dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań stawianym HTA, model oraz raporty zostały poddane aktualizacji. W ramach aktualizacji uwzględniono tablice trwania życia z 2014 r., natomiast we wcześniejszej wersji analiz wykorzystane były tablice dla 2013 r., co zmieniło nieznacznie wyniki analizy ekonomicznej.</p>
<p>Str. 55</p>	<p><i>Dotyczy wskazanego przez Agencję braku uwzględnienia działań niepożądanych w modelu</i></p> <p>W ramach analizy ekonomicznej dla leku Tixteller wykorzystano model ekonomiczny przedkładany innym Agencjom HTA. Nie ma dowodów potwierdzających wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Świadczą o tym zarówno wyniki randomizowanego badania klinicznego 3001 (brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania poszczególnych działań niepożądanych) jak i również opinii ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii (minimalne działania niepożądane i związane przede wszystkim ze stosowaniem laktulozy [NICE 2015]) i ekspertów z ERG</p>

	<p>przy ocenie wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii przez NICE (mało prawdopodobne żeby uwzględnienie działań niepożądanych miało istotny wpływ na ICER [NICE 2015]).</p> <p>Oceniając na podstawie ogólnego ryzyka występowania działań niepożądanych w porównywanych grupach można przypuszczać, że wpływ uwzględniania działań niepożądanych w ramach modelowania faworyzowałby wnioskowaną technologię medyczną, gdyż cechuje ją niższe ogólne ryzyko występowania działań niepożądanych oraz niższe ryzyko występowania poważnych działań niepożądanych. Niemniej efekt ten nie byłby wiarygodny, gdyż zostałby określony na podstawie wyników nieistotnych statystycznie.</p>
Str. 56-57	<p><i>Dotyczy porównania wyników modelu i wyników badania</i></p> <p>Przedstawione zestawienie wyników nie świadczy o faworyzowaniu wnioskowanej technologii biorąc pod uwagę różnice w punktach końcowych w modelu i badaniu klinicznym (różnice w efektach bezpośrednio wpływają na ICER). W modelu zaobserwowano niższą różnicę między grupami dla liczby epizodów HE, a wyższą dla zgonów, ale nie była ona istotnie statystycznie ($p > 0.5$).</p> <p>Niektóre obserwowane różnice wynikają z przyjętych założeń, np. brak istotnych różnic w odsetku hospitalizacji indukował założenie o takim samym odsetku hospitalizacji dla poszczególnych grup.</p>
Str. 57	<p><i>Dotyczy wskazanego przez Analityków braku dowodów dotyczących kolejnych epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej (HE)</i></p> <p>Projekt badania obejmował tylko pierwszy epizod HE gdyż analiza czasu do zdarzenia lub długości okresu przeżycia bez zdarzenia powinna uwzględniać zdarzenia jednokrotnie występujące u pacjenta. Nie istnieją metody oceny statystycznej punktów końcowych wielokrotnie występujących u pacjenta w ramach analizy przeżycia.</p>
Str. 58	<p><i>Dotyczy wyboru źródła informacji klinicznych w ramach analizy ekonomicznej (AE)</i></p> <p>W ramach AE wybrano źródło informacji o wyższej wiarygodności - wielośrodkowe, wielonarodowościowe i uwzględniające większą liczbę pacjentów. Ze względu na jeden ośrodek objęty badaniem i dwukrotnie niższą liczbę pacjentów niż w badaniu rejestracyjnym, badanie Ali 2014 cechuje się niższą mocą statystyczną.</p> <p>Badanie Ali 2014 musiałyby obejmować kilkakrotnie więcej uczestników w celu osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej wykazania różnic pomiędzy grupami w ramach analizy wybranego przez autorów punktu końcowego (liczba pacjentów bez epizodu HE w całym okresie badania). Ali 2014 nie przedstawił żadnych informacji w</p>

	zakresie testowanej hipotezy i mocy statystycznej wyników, stąd wyniki tego badania należy interpretować z ostrożnością.
Str. 58	<p><i>Dotyczy zakresu wyników analizy wrażliwości (AW) uwzględniających niepewność wynikającą z przyjętych założeń dotyczących jakości życia.</i></p> <p>Nie każdy scenariusz AW dotyczący jakości życia jest równie prawdopodobny. W swojej opinii NICE potwierdził obecność poprawy jakości życia w trakcie stosowania wnioskowanej technologii a część scenariuszy AW (tych generujących najwyższy ICER) pomijała ten efekt.</p>
Rozdział 6.3.1.	<p><i>Dotyczy kryteriów włączenia do programu</i></p> <p>Nie każdy epizod HE wymaga hospitalizacji. Kryteria obejmują chorych włączanych po epizodzie hospitalizacji, niezależnie od całkowitej liczby epizodów HE w wywiadzie.</p> <p>Uwzględnienie co najmniej dwóch epizodów HE wymagających hospitalizacji jako kryterium kwalifikacji do programu może przesunąć zastosowanie ryfaksyminy do kolejnych linii leczenia bez potrzeby klinicznej – pacjent mógł stosować laktulozę przed pierwszym epizodem HE wymagającym hospitalizacji (np. po epizodzie nie wymagającym hospitalizacji lub zapobiegająco w leczeniu niejawnej HE u części pacjentów).</p>
Rozdział 8	<p><i>Dotyczy propozycji Agencji odnośnie zmiany kryteriów włączenia do programu</i></p> <p>Odnosząc się do punktów przedstawionych przez Agencję Wnioskodawca stwierdza co następuje:</p> <p>Ad. 1 a) Wnioskodawca nie podziela stanowiska Agencji, iż w uzgodnionym z Ministerstwem Zdrowia programie lekowym należy zmienić kryterium włączenia na proponowane przez Agencję. W przeprowadzonych badaniach klinicznych kryterium włączenia było wystąpienie dwóch epizodów encefalopatii, ale żaden z nich nie musiał się wiązać z koniecznością hospitalizacji. Dlatego wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji sugerujemy, jeżeli na taką zmianę wyrażą zgodę eksperci Ministerstwa, aby kryterium włączenia brzmiało „Wystąpienie co najmniej dwóch epizodów encefalopatii, w tym co najmniej jednego wymagającego hospitalizacji”.</p> <p>Ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie 5 lat od rozpoznania marskości wątroby wynosi 5-25%. U pacjentów po epizodzie encefalopatii wątrobowej stwierdza się 40% ryzyko nawrotu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie pierwszego roku, a w przypadku chorych z nawrotową encefalopatią ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej w czasie kolejnych 6 miesięcy, pomimo stosowania laktulozy, wynosi także 40%. Po pierwszym epizodzie encefalopatii wątrobowej,</p>

	<p>wskaźnik przeżyć jednorocznych wynosi jedynie 42% (a pozostałych 58% pacjentów umiera). W związku z powyższym zapobieganie nawrotom epizodów encefalopatii, już po pierwszym epizodzie, jest istotnym celem leczenia u tych chorych. Standard EASL/AASLD z 2014 r zaleca wtórną profilaktykę już po wystąpieniu pierwszego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej. W tym celu zaleca stosowanie rifaksyminy jako efektywnej terapii dodanej do laktulozy.</p> <p>Ad. 1 c) Wnioskodawca nie podziela stanowiska Agencji, aby wprowadzić dodatkowe kryterium włączenia do uzgodnionego programu lekowego: „udokumentowane wcześniejsze nieskuteczne lub mało-skuteczne leczenie laktulozą oraz nietolerancja lub przeciwwskazanie laktulozy”. W opinii wnioskodawcy taka propozycja jest sprzeczna zarówno z przedstawionymi badaniami klinicznymi jak również z opinią eksperta Agencji, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii, która znajduje się na stronie 72 AWA: „Możliwość stosowania rifaksyminy – pozwoliłaby na dodanie tego leku do laktulozy dla zwiększenia skuteczności lub dałaby możliwość stosowanie tego leku u chorych nie tolerujących laktulozy”. Wprowadzenie zapisu proponowanego przez Agencję wyklucza pierwszą grupę chorych, co jest niezgodne z przedstawionymi danymi klinicznymi i nie wydaje się uzasadnione.</p> <p>Badanie RFHE3001 jednoznacznie dowodzi tego, że jeżeli 80% chorym na encefalopatię wątrobową, mającym wskazanie do stosowania laktulozy (czyli grupie placebo z badania, w której 91,2% chorych stosowało laktulozę) podamy wnioskowaną technologię, zmniejszymy o 58% ryzyko wystąpienia encefalopatii wątrobowej i o 50% zmniejszymy ryzyko hospitalizacji z powodu wystąpienia jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej. Stanowisko to podzieliło również EASL /AASLD gdzie zgodnie z rekomendacją siły zaleceń GRADE: 1, A1: ryfaksymina 2 x 550 mg/doba w połączeniu z laktulożą jest najlepiej udokumentowaną terapią do utrzymania remisji u pacjentów, którzy doświadczyli już jednego lub więcej epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej</p>
Str. 74	<p><i>Dotyczy alternatywnych technologii medycznych</i></p> <p>Wnioskodawca stanowczo nie podziela stanowiska analityków Agencji, iż jako technologię alternatywną dla ryfaksyminy należy uznać laktulozę. Przedłożone analizy HTA przez Wnioskodawcę jednoznacznie dotyczą stosowania produktu leczniczego Tixteller w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Faktem jest, że laktuloza jest wskazywana jako najczęściej stosowany lek pierwszego rzutu u chorych z jawną encefalopatią wątrobową jednak Wnioskodawca nie wnioskuje o refundację produktu leczniczego Tixteller we wskazaniu leczenia jawnej encefalopatii wątrobowej lecz o refundację we wskazaniu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii</p>

	<p>wątrobowej, stąd też laktuloza, którą w badaniach klinicznych stosowało ponad 90% pacjentów nie w jednym a w obu ramionach (zarówno w grupach ryfaksyminy jak i placebo), nie może być uznana za technologię alternatywną w tym wskazaniu. Faktem jest, że w badaniach klinicznych włączonych do AKL większość pacjentów uprzednio była leczona laktulozą, ponieważ jednym z kryteriów włączenia do badania było wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, a laktuloza jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu tychże epizodów. Jednak celem badań klinicznych RCT RIFHE3001 oraz ALLi wsp. 2014 nie było leczenie epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej a zapobieżenie ich ponownego wystąpienia. AASLD/EASL w swoich rekomendacjach z 2014 r wyraźnie zaznacza, iż „Obecnie brak jest randomizowanych kontrolowanych placebo badań klinicznych oceniających zastosowanie laktulozy w leczeniu podtrzymującym remisję jawnej encefalopatii wątrobowej”.</p> <p>Rekomendacje jednoznacznie wskazują, że laktuloza jest lekiem pierwszego wyboru w epizodach jawnej encefalopatii wątrobowej (stopień rekomendacji II-2, A, 1). Leczenie epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej nie jest wnioskowaną technologią. Ryfaksymina jest skutecznym lekiem w profilaktyce nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej w przypadku stosowania wraz z laktulozą (najwyższy możliwy stopień rekomendacji I, A, 1).</p>
--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.