



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

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, luty 2016

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

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	10
2.2. KLASYFIKACJA ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ.....	11
2.3. ROKOWANIE .....	16
2.4. EPIDEMIOLOGIA.....	16
2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ .....	17
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	20
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	24
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	26
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU) ..	27
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	34
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	35
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	35
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	35
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE .....	39
7.1. SUGEROWANY SPOSÓB FINANSOWANIA WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII .....	39
7.2. AKTUALNE KOSZTY ZAPOBIEGANIA NAWROTOM EPIZODÓW JAWNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ .....	40
8. BIBLIOGRAFIA .....	45
9. SPIS TABEL .....	47

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AASLD	ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EASL	ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i> ; Europejskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EEG	Elektroencefalogram
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HE	ang. <i>Hepatic Encephalopathy</i> ; Encefalopatia wątrobowa
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
ISHEN	ang. <i>International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo ds. Encefalopatii Wątrobowej oraz Metabolizmu Azotowego
KCE	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PSS	ang. <i>Portosystemic Shunt</i> ; Zespolenie wrotno-układowe
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SUKL	ang. <i>State Institute for Drug Control</i> ; Czeski Państwowy Instytut Kontroli Leków
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
TIPS	ang. <i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i> ; Przeżyłne śródwątrobowe połączenie wrotno-układowe
TLV	ang. <i>Dental and Pharmaceutical Benefits Agency</i> ; Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ZonMw	ang. <i>Netherland Organisation for Health Research and Development</i> ; Holenderska Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller® 550 mg, tabletki powlekane) wskazanej do stosowania w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat [5].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia współfinansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego przez Wnioskodawcę Programu lekowego realizowanego w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

### SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*: populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią chorzy w wieku  $\geq 18$  lat po epizodzie jawnej encefalopatii wątrobowej,

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller®),

**(C) komparator** (interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu), którym będzie placebo,

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej: czas przeżycia do wystąpienia pierwszego epizodu encefalopatii wątrobowej, czas do wystąpienia nasilenia objawów ocenianych w skali Conna, czas do wystąpienia nasilenia drżenia grubofalowego (*asterixis*), czas do hospitalizacji, zmiany nasilenia objawów neurologicznych i behawioralnych, zmiany stężenia amoniaku we krwi żyłnej, a także z zakresu profilu bezpieczeństwa, takich jak ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz ryzyko zaprzestania terapii w powodu działań niepożądanych.

### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO – EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Encefalopatia wątrobowa (ang. *hepatic encephalopathy*; HE) stanowi zespół potencjalnie odwracalnych zaburzeń neuropsychiatrycznych w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób wątroby i wynikających z upośledzonej zdolności usuwania amoniaku i innych produktów przemian związków azotowych z krwi. Encefalopatia wątrobowa jest jednym z najczęstszych powikłań ostrej niewydolności wątroby wywołanej toksynami, lekami lub wirusami hepatotropowymi lub chorób przewlekłych wątroby (marskość) [6], [11]. Objawy choroby są wynikiem utraty odtruwającej funkcji hepatocytów, w wyniku czego dochodzi do kumulacji endogennych toksyn powstających w jelitach oraz w wyniku przemian metabolicznych w całym organizmie. Głównym czynnikiem patofizjologicznym w rozwoju encefalopatii wątrobowej jest amoniak [6].

Encefalopatia wątrobowa charakteryzuje się szerokim spektrum objawów o zróżnicowanym nasileniu, które w istotny sposób wpływają na jakość życia chorego. We wczesnych stadiach encefalopatii wątrobowej obserwuje się tylko deficyty poznawcze, takie jak zaburzenia koncentracji, procesów pamięci przestrzennej i uczenia się, zaburzenia funkcji intelektualnych. Wraz z progresją choroby pojawiają się zaburzenia osobowości, a także zaburzenia świadomości oraz funkcji motorycznych. Ostatnim stadium choroby jest śpiączka [6], [13].

Encefalopatia wątrobowa stanowi najpoważniejsze powikłanie nadciśnienia wrotnego w przebiegu przewlekłych schorzeń wątroby i marskości wątroby, pojawiającym się w późnym okresie jej naturalnego przebiegu [10]. Ryzyko wystąpienia jawnej encefalopatii wątrobowej w momencie rozpoznania marskości wątroby wynosi 10-14%, u chorych z dekompenacyjną fazą marskości – 16-21%, natomiast po zabiegu wytworzenia przesyżonej 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 [13].

Podstawowym celem leczenia encefalopatii wątrobowej jest eliminacja toksycznego działania amoniaku na ośrodkowy układ nerwowy, a więc zahamowanie

wytwarzania tego związku przez florę bakteryjną jelit. Według najnowszych wytycznych opracowanych przez *American Association for the Study of Liver Diseases* oraz *European Association for the Study of the Liver* (AASLD/EASL), w leczeniu encefalopatii wątrobowej zastosowanie znajdują przede wszystkim: laktuloza, ryfaksymina, L-asparaginian L-ornityny, a także neomycyna i metronidazol [13]. W profilaktyce nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej wytyczne AASLD/EASL wskazują na zasadność długotrwałego stosowania laktulozy i/lub ryfaksyminy [13].

Ryfaksymina jest półsyntetyczną pochodną ryfamycyny o działaniu bakteriobójczym. Zahamowanie namnażania bakterii powodujących deaminację mocznika, powoduje ograniczenie wytwarzania amoniaku i innych substancji toksycznych ogrywających istotną rolę w patogenezie encefalopatii wątrobowej [11]. Zaletą ryfaksyminy jest dobra tolerancja, porównywalna z placebo oraz skuteczność w leczeniu infekcji jelitowych porównywalna do neomycyny [8], [12].

W marcu 2010 roku w USA oraz w grudniu 2012 roku w krajach Unii Europejskiej ryfaksymina podawana w dawce 550 mg dwa razy na dobę (produkt leczniczy Tixteller®) otrzymała dodatkowe wskazanie do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z przewlekłymi chorobami wątroby [8], [11]. Skuteczność kliniczna oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa ryfaksyminy podawanej w dawce 550 mg 2xdobę (w skojarzeniu z laktulozą) w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej zostały udokumentowane w dużym, wielośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem [24], [25].

Mając na uwadze projekt Programu lekowego [9], 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 (ryfaksymina + laktuloza vs. laktuloza + brak interwencji).

Do chwili obecnej (luty 2016 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTM **nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie**

### **współfinansowania ze środków publicznych ryfaksyminy stosowanej w leczeniu lub/i zapobieganiu nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej.**

Stosowanie i współfinansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających ryfaksyminę w dawce 550 mg w zapobieganiu nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej jest rekomendowane przez agencje oceny technologii medycznych, takie jak: brytyjskie NICE, szkockie SMC, australijskie PBAC, kanadyjskie CADTH, francuskie HAS, a także szwedzkie TLV.

Agencje oceny technologii medycznych: niemieckie IQWiG, szwedzkie SBU, belgijskie KCE, czeskie SUKL, holenderskie ZonMw nie oceniały do tej pory (luty 2016 rok) zasadności współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego zawierającego ryfaksyminę w dawce 550 mg stosowaną w celu zmniejszenia częstości nawrotów encefalopatii wątrobowej.

### **WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO – KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Firma Alfa Wassermann Polska Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Tixteller® w profilaktyce wtórnej mającej na celu zapobieganie nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej wśród dorosłych pacjentów z marskością wątroby i z udokumentowanym epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie.

Za najodpowiedniejszy sposób refundacji produktu leczniczego Tixteller® w analizowanym wskazaniu uznano wprowadzenie programu lekowego.

Za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego przemawia przede wszystkim zastosowanie produktu w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny jest największy (kontrola wydatków płatnika publicznego).

Założono, że produkt leczniczy Tixteller® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach osobnej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [40]).

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [40] ustalono, że produkt Tixteller® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

Ustalono, że płatnik publiczny nie ponosi kosztu preparatów stosowanych aktualnie w analizowanym wskazaniu – koszt preparatów laktulozy i preparatów Hepa-Merz® pokrywany jest w całości przez pacjenta.

Uwzględniając średni koszt jednej saszetki preparatu Hepa-Merz® na poziomie 4,61 PLN (zakres: 4,02 – 5,34) ustalono, że 6-miesięczy koszt stosowania w/w preparatu w dawce 2 saszetki na dobę (zakres: 1 – 3 saszetek) w analizowanym wskazaniu u jednego pacjenta wynosi 1683,00 PLN (zakres: 733,90 – 2923,10); 6-miesięczy koszt stosowania preparatów laktulozy w dawce 32,9 ml/d (zakres: 15 – 45 ml/d) w analizowanym wskazaniu u jednego pacjenta został określony w chwili obecnej na poziomie 407,21 PLN (zakres: 170,06 – 594,19), przy uwzględnieniu średniego kosztu 100 ml roztworu laktulozy na poziomie 6,78 PLN (zakres: 6,21 – 7,23).

Uwzględniając zakres wykorzystania w/w schematów wskazany przez ekspertów klinicznych [REDACTED]

[REDACTED] [46] można oszacować, że w chwili obecnej standardowy pacjent z analizowanej populacji ponosi koszt 6-miesięcznego zapobiegania nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej na poziomie [REDACTED]

Całkowite wydatki na zapobieganie nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej można określić na poziomie [REDACTED]



## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller® 550 mg, tabletki powlekane) wskazanej do stosowania w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) stosowanego w analizowanym wskazaniu w ramach Programu lekowego realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Tixteller® zawierający ryfaksyminę w dawce 550 mg) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*; HTA), dotyczących ryfaksyminy oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (ryfaksymina, produkt leczniczy Tixteller® 550 mg, tabletki powlekane) stanowią chorzy w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotami jawnej encefalopatii wątrobowej [5].

### 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Encefalopatia wątrobowa (ang. *hepatic encephalopathy*, HE) stanowi zespół potencjalnie odwracalnych zaburzeń neuropsychiatrycznych w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób wątroby i wynikających z upośledzonej zdolności usuwania amoniaku i innych produktów przemian związków azotowych z krwi. Encefalopatia wątrobowa jest jednym z najczęstszych powikłań ostrej niewydolności wątroby wywołanej toksynami, lekami lub wirusami hepatotropowymi lub chorób przewlekłych wątroby (marskość), co skutkuje upośledzeniem jej funkcji odtruwającej [6], [11].

Patogeneza encefalopatii nie jest do końca poznana. Objawy choroby są wynikiem utraty odtruwającej funkcji hepatocytów, w wyniku czego dochodzi do kumulacji endogennych toksyn powstających w jelitach oraz w wyniku przemian metabolicznych w całym organizmie. Po uszkodzeniu komórek wątroby lub w wyniku zwiększonego obocznego krążenia wrotnego (w wyniku nadciśnienia wrotnego w przebiegu przewlekłych chorób wątroby), endotoksyny transportowane we krwi żyłnej wrotnej nie zostają zneutralizowane w wątrobie, lecz dostają się do krążenia ogólnego, w tym i do ośrodkowego układu nerwowego i ostatecznie zaburzają jego metabolizm wywołując objawy neurotoksyczności i doprowadzając do rozwoju encefalopatii. Do podstawowych neurotoksyn należą takie substancje jak: amoniak, merkaptany, fenole, krótko- i średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a także zwiększone stężenie aminokwasów aromatycznych tj. fenyloalaniny, tryptofanu i metioniny przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia aminokwasów alifatycznych. W wyniku zaburzonej funkcji odtruwającej wątroby dochodzi także do zwiększenia gęstości receptorów dla kwasu gamma-aminomasłowego i zwiększonej aktywacji układu GABA-ergicznego [6]. Objawy encefalopatii wątrobowej mogą powodować także fałszywe neuroprzekazniki, tj. oktopamina i  $\beta$ -fenyloetanolamina, które hamują syntezę dopaminy i noradrenaliny [6], [11].

Amoniak stanowi obecnie najważniejszy czynnik patofizjologiczny w rozwoju encefalopatii wątrobowej. Zarówno amoniak, jak kwasy tłuszczowe i merkaptany powstają w wyniku przemian metabolicznych flory bakteryjnej jelita i normalnie są przekształcane do związków nietoksycznych w wątrobie. U ponad 80% chorych z encefalopatią wątrobową stwierdza się podwyższone stężenie amoniaku we krwi, a poprawa funkcji neuropsychiatrycznych po podaniu leków obniżających poziom amoniaku potwierdza

rolę tego związku w patogenezie choroby [7]. Na powstanie hiperamonemii wpływ mają takie czynniki jak:

- zaburzenia trawienia (gastropatia, enteropatia);
  - wydłużenie pasażu jelitowego sprzyja zaleganiu resztek pokarmowych w jelitach, co prowadzi do nasilenia procesów fermentacyjnych w świetle jelita,
  - zmiany fizjologiczne flory bakteryjnej,
- uszkodzenie komórek wątroby tj. spadek liczby hepatocytów prawidłowo funkcjonujących;
  - zaburzenia przemiany amoniaku do mocznika
- przecieki wrotno-systemowe;
  - amoniak wchłonięty z przewodu pokarmowego nie jest transportowany do wątroby i przechodzi bezpośrednio do krążenia ustrojowego [11].

W ośrodkowym układzie nerwowym amoniak wywołuje obrzęk oraz inne zmiany morfologiczne i zaburzenia czynności astrocytów, w których ulega on przekształceniu do glutaminy, co stanowi mechanizm obronny przed neurotoksycznym działaniem amoniaku na neurony. Przewlekła ekspozycja astrocytów na amoniak powoduje ich przekształcenia morfologiczne typu Alzheimer II, a zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia glutaminy jest odpowiedzialne za wzrost osmolarności cytoplazmy astrocytów, co powoduje ich obrzęk [7]. Inne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym obejmują wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg, zaburzenia procesów przekazywania impulsów nerwowych, upośledzenie funkcjonowania mitochondriów i zaopatrywania komórek nerwowych w energię oraz indukcję stresu oksydacyjnego. Powyższe procesy patologiczne powodują wystąpienie objawów neurologicznych takich jak zaburzenia świadomości i koordynacji psychomotorycznej [6].

## 2.2. KLASYFIKACJA ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ

Klasyfikacja encefalopatii wątrobowej opiera się na czterech, opisanych poniżej czynnikach.

1. Podział encefalopatii wątrobowej ze względu na schorzenia wywołujące:

- typ A – występujący w przebiegu ostrej niewydolności wątroby,
- typ B – będący następstwem wrotno-systemowego przecieku krwi bez uszkodzenia wątroby,
- typ C – będący konsekwencją marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego [7], [13].

Pod względem manifestacji klinicznej typy B i C encefalopatii wątrobowej są do siebie podobne, podczas gdy typ A charakteryzuje się odmiennymi cechami i może być związany ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, a głównym czynnikiem patogenetycznym jest obrzęk mózgu [13].

2. Podział encefalopatii wątrobowej ze względu na czas trwania objawów:

- epizodyczna,

- nawrotowa – epizody choroby występują okresowo, co 6 miesięcy lub częściej,
- przewlekła – chorzy stale wykazują objawy encefalopatyczne, z przeplatającymi się pogorszeniami stanu jawnej encefalopatii.

### 3. Podział encefalopatii wątrobowej ze względu na obraz kliniczny:

- subliniczna (minimalna, utajona) encefalopatia wątrobowa – występuje u osób z marskością wątroby niezależnie od jej etiologii. Manifestuje się dyskretnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, takich jak: uwaga, koncentracja, percepcja wzrokowo-przestrzenna, a także wydłużeniem czasu reakcji (deficyty poznawcze mogą być wykryte w testach neuropsychometrycznych). Objawy neurologiczne jeszcze nie występują,
- ostra encefalopatia wątrobowa – wynika z gwałtownego upośledzenia funkcji wątroby u osób z marskością lub w przebiegu piorunującej niewydolności wątroby u osób uprzednio zdrowych. Charakteryzuje się szybkim postępowaniem objawów do głębokiej śpiączki, drgawek i sztywności odmóżdzeniowej, natomiast w późniejszym okresie dochodzi do obrzęku mózgu o dużej śmiertelności. Ostra postać HE występuje w przebiegu ciężkich wirusowych zapaleń wątroby, głównie typu B oraz jako następstwo ciężkich uszkodzeń wątroby wywołanych lekami i substancjami toksycznymi,
- przewlekła encefalopatia wątrobowa – występuje u osób z zaawansowaną marskością wątroby z nadciśnieniem wrotnym, oraz u pacjentów po chirurgicznych zabiegach w obrębie żyły wrotnej w celu zmniejszenia ciśnienia poprzez przeszłyjne śródwątrobowe połączenia wrotno-układowe (ang. TIPS; *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). Manifestuje się zaburzeniami świadomości, zachowania i orientacji; w badaniach laboratoryjnych stwierdza się podwyższony poziom amoniaku we krwi, a w zapisie EEG – wolne fale o podwyższonej amplitudzie [11], [13].

### 4. Podział encefalopatii wątrobowej ze względu na istnienie czynników wyzwalających:

- niezwiązana z czynnikami prowokującymi (spontaniczna),
- wywołana czynnikami prowokującymi, które powinny zostać zidentyfikowane i wyeliminowane (relatywnie łatwo - w przypadku epizodycznej HE typu C) [13].

Tabela 1. Czynniki wyzwalające wystąpienie jawnej encefalopatii wątrobowej [11].

Główne kategorie	Przyczyny szczegółowe
Zwiększone obciążenie azotem	krwawienie z przewodu pokarmowego
	nadmierna podaż białka
	mocznica
	zaparcia
Zaburzenia równowagi elektrolitowej i metabolicznej	zasadowica
	hipokaliemia, hiponatremia
	hipoksja
Leki	moczopędne, uspokajające, nasenne, narkotyki
Inne przyczyny	infekcje

	współistniejąca choroba wątroby o ostrym przebiegu
	postępująca przewlekła choroba wątroby
	zabiegi chirurgiczne

W poniższej tabeli zestawiono czynniki prowokujące wystąpienie jawnej encefalopatii wątrobowej według malejącej częstości wywoływania zarówno postaci epizodycznej, jak i nawrotowej.

**Tabela 2. Czynniki wyzwalające wystąpienie jawnej encefalopatii wątrobowej według malejącej częstotliwości [13].**

Epizodyczna encefalopatia	Nawrotowa encefalopatia
Infekcje	Zaburzenia równowagi elektrolitowej
Krwawienia z przewodu pokarmowego	Infekcje
Nadmierne dawki leków moczopędnych	Czynniki niezidentyfikowane
Zaburzenia równowagi elektrolitowej	Zaparcia
Zaparcia	Nadmierne dawki leków moczopędnych
Czynniki niezidentyfikowane	Krwawienia z przewodu pokarmowego

Każdy przypadek i epizod encefalopatii wątrobowej należy klasyfikować przy uwzględnieniu wszystkich czterech czynników.

Encefalopatia wątrobowa charakteryzuje się szerokim spektrum objawów o zróżnicowanym nasileniu, które w istotny sposób wpływają na jakość życia chorego.

We wczesnych stadiach encefalopatii wątrobowej obserwuje się tylko deficyty poznawcze, takie jak zaburzenia koncentracji, procesów pamięci przestrzennej i uczenia się, zaburzenia funkcji intelektualnych. Funkcje poznawcze chorego ocenia się z dwóch, niezależnych warstwach: stanu mentalnego oraz czynności neurofizjologicznych [7]. U pacjentów obserwuje się spowolnienie psychomotoryczne oraz zaburzenia dobowego rytmu snu i czuwania, nieprawidłową koordynację mięśniowo-nerwową. Wraz z progresją choroby pojawiają się zaburzenia osobowości, apatia, drażliwość, a także zaburzenia świadomości oraz funkcji motorycznych, dezorientacja w odniesieniu do czasu i miejsca, zachowania nieadekwatne do sytuacji oraz ostre stany splątania przebiegające z nadmiernym pobudzeniem, senność, stupor. Ostatnim stadium choroby jest śpiączka z hipotermią, brakiem reakcji na bodźce bólowe i wygórowane odruchy ścięgniaste [6], [13].

W późniejszych stadiach zaawansowania u pacjentów nie będących w śpiączce obserwuje się zaburzenia motoryczne, takie jak hipertonia, hiperrefleksja oraz dodatni odruch Babińskiego. Z kolei, w stanie śpiączki głębokie odruchy ścięgniaste mogą ulec osłabieniu lub wręcz zaniknąć, niektóre odruchy piramidowe mogą być nadal obecne. W przebiegu encefalopatii wątrobowej rzadko występują napady drgawkowe. W stadium zaawansowanym choroby zaburzenia pozapiramidowe, takie jak sztywność mięśniowa, bradykinezja, hipokinezja, spowolnienie mowy, drżenie parkinsonowskie oraz dyskinezje wraz z osłabionymi ruchami dobrowolnymi są często obserwowane [13].

Klasycznym objawem encefalopatii wątrobowej obserwowanym w zaawansowanym stadium choroby jest tzw. *asterixis* czyli grubofaliste drżenie rąk, które pojawia się w pozycji przeprostu w stawach nadgarstkowych. Objaw ten polega na szybkich i powtarzających się ruchach dłoni i rozpostartych palców w trakcie próby utrzymania jej w jednej pozycji, które porównuje się do łopotania skrzydłami (ang. *flapping tremor*; łopoczące drżenie) [7]. Pojawienie się drżenia grubofalistego poprzedza wystąpienie stuporu i śpiączki. Zaburzenie to może obejmować także nogi, stopy, ramiona, język lub powieki. *Asterixis* nie stanowi jednak objawu swoistego dla encefalopatii wątrobowej ponieważ może występować także w przebiegu innych schorzeń np. uremii lub zastoinowej niewydolności serca [13].

W odniesieniu do stopnia zaawansowania encefalopatii wątrobowej, najczęściej stosowaną metodą oceny nasilenia objawów jest 5-stopniowa klasyfikacja West-Haven opracowana przez Conna i wsp. Skala ta uwzględnia stopień nasilenia zaburzeń psychiatrycznych, stopień nasilenia drżenia grubofalistego, czas wykonywania testu łączenia liczb, częstość występowania fal wolnych w zapisie EEG i poziom amoniaku we krwi tętniczej [11].

Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania encefalopatii wątrobowej [6], [7].

Stopień	Świadomość	Zachowanie	Intelekt	Zmiany neurologiczne
0	Bez zmian	Prawidłowe	Prawidłowe	Brak
1	Zaburzenia rytmu snu i czuwania, nadmierna senność lub/i bezsenność	Lęk, drażliwość, pobudzenie, euforia, depresja, słowotok	Zaburzenia koncentracji, trudności w wykonywaniu prostych zadań arytmetycznych, zapominanie	Wyraźne drżenie posturalne, ataksja, zaburzenia pisma, upośledzenie koordynacji
2	Dezorientacja, apatia, letarg	Zaburzenia osobowości, zachowania nieadekwatne do sytuacji	Upośledzone zdolności intelektualne, zaburzenia pamięci	<i>asterixis</i> , dyzartria, osłabione odruchy ścięgniste, odruchy prymitywne
3	Senność, splątanie, półstupor	Lęk, urojenia, gniew, zespół majaczeniowy, mowa niezrozumiała	Otępienie, nasilone spowolnienie psychoruchowe, niezorientowanie co do czasu i miejsca	Wygórowane odruchy ścięgniste, odruchy patologiczne, oczopląs, objawy pozapiramidowe, napady padaczkowe,
4	Śpiączka z reakcją lub bez reakcji na bodźce bólowe	Niemożliwe do oceny	Niemożliwe do oceny	Sztywność odmóżdzeniowa, szerokie źrenice niewrażliwe na światło

Według wytycznych ISHEN (ang. *International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*) minimalna encefalopatia wątrobowa oraz stadium 1. przewlekłej HE są określane jako utajona lub dyskretna postać choroby (ang. *covert hepatic encephalopathy*), natomiast jawną encefalopatią wątrobową (ang. *overt hepatic encephalopathy*) określa się zespół wyraźnych objawów odpowiadających 2., 3. oraz 4. stadium zaawansowania choroby o przebiegu ostrym lub przewlekłym. U pacjentów z minimalną HE istnieje zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju klinicznie jawnej encefalopatii wątrobowej. Zgodnie z wytycznymi ISHEN za początek jawnej encefalopatii wątrobowej uznaje się moment wystąpienia stanu dezorientacji lub /i drżenia grubofalistego [13].

Brak jest jednolitych kryteriów rozpoznawania encefalopatii wątrobowej. Ze względu na brak swoistych testów diagnostycznych rozpoznanie HE wymaga wykluczenia zaburzeń neurologicznych i metabolicznych niezwiązanych ze schorzeniami wątroby.

Przewlekłą encefalopatię wątrobową należy różnicować z: ostrym stanem splątania, cukrzycą (hipoglikemia, kwasica ketonowa, hiperosmolarność, kwasica mleczanowa), chorobą alkoholową (intoksykacja, encefalopatia Wenickego), nadużywaniem leków (benzodiazepin, neuroleptyków, opioidów), infekcjami w obrębie układu nerwowego (zapalenie opon mózgowych, posocznica), zaburzeniami elektrolitowymi (hiponatremia, hiperkalcemia), padaczką bez napadów drgawkowych, zaburzeniami psychiatrycznymi, krwawieniem wewnątrzczaszkowym lub/i udarem, zespołem ciężkiego stresu (niewydolność narządowa, zapalenie), demencją pierwotną lub wtórną, zmianami organicznymi mózgu (urazy, nowotwory, krwiak podtwardówkowy, sarkoidoza), obturacyjnym bezdechem sennym [13].

W przypadku chorych z marskością wątroby diagnozę stawia się po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń neurologicznych na podstawie charakterystycznych objawów neuropsychicznych, zmian z badania elektroencefalograficznego (EEG) oraz zwiększonego stężenia amoniaku we krwi. Z kolei, rozpoznanie minimalnej encefalopatii wątrobowej jest możliwe tylko w oparciu o wyniki testów neuropsychometrycznych [7], [11].

**Tabela 4. Badania diagnostyczne wykonywane w celu rozpoznania encefalopatii wątrobowej [7].**

Badanie	Opis
<b>Stężenie amoniaku we krwi</b>	z krwi tętniczej, oznaczenie do 30 minut od pobrania
<b>Badanie elektroencefalograficzne (EEG)</b>	mało swoiste dla encefalopatii wątrobowej – prawidłowy wynik nie wyklucza HE; zastępowanie czynności podstawowej (9-2 cykli/sekundę) falami wolnymi o częstotliwości 2-5 cykli/sekundę, w tym falami trójfazowymi i falami delta
<b>Indeks bispektralny</b>	modyfikacja badania EEG (spektralny elektroencefalogram) dotychczas stosowana przez anestezjologów do oceny głębokości znieczulenia ogólnego
<b>Testy psychometryczne (test Reitana, test rysowania gwiazdy, test łączenia liczb i symboli, test labiryntu)</b>	umożliwiają wykrycie minimalnej encefalopatii wątrobowej
<b>Krytyczna częstość migotania</b>	test badający reakcję na częstotliwość światła migającego ocenia funkcje wzrokowe i korowe (niezadawalająca czułość)
<b>Tomografia komputerowa mózgu</b>	mała wartość diagnostyczna, służy głównie do wykrycia zmian organicznych w mózgu, a także obrzęku mózgu
<b>Rezonans magnetyczny mózgu</b>	metoda przydatna w rozpoznawaniu minimalnej HE

Rozpoznanie encefalopatii wątrobowej może być relatywnie trudne u chorych z nierozpoznaną dotychczas marskością wątroby, z dyskretnymi objawami encefalopatycznymi lub w przypadku gdy choroba powodująca zaburzenia funkcji wątroby prowadzi także do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego np. choroba Wilsona lub choroba alkoholowa [7].

### 2.3. 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 [10].

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 [6]. 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 [6].

### 2.4. 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 przeszłyjnej 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 [13].



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 [7], [13].

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 [9].

## **2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ**

Aktualnie, brak jest w pełni skutecznej metody leczenia encefalopatii wątrobowej. Częściowo wynika to z niepełnego zrozumienia patogenezy choroby, a trudność w leczeniu HE wynika również z faktu, że większość pacjentów znajduje się w zaawansowanym stadium niewydolności wątroby.

Pacjenci z zaawansowaną postacią encefalopatii tj. w stopniu 3 i 4 według klasyfikacji West Haven, wymagają hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej. Nawracające i trudne w leczeniu epizody encefalopatii, jak i przewlekła postać choroby ze stale utrzymującymi się objawami stanowią wskazanie do przeszczepu wątroby [7].

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 ( $\text{NH}_4^+$ ), 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* [11], [12]. Niewchłaniane 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 [7]. 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 [12].

Do zmniejszenia wytwarzania amoniaku przez ureazododatnie 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 [7].

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 (mieszanka 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 [7].

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 [7]. 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 [12]. 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 przewlekłe [12].

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* [7].

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 [11].

Ryfaksymina jest półsyntetyczną pochodną ryfamycyny o działaniu bakteriobójczym. Zahamowanie namnażania bakterii powodujących deaminację mocznika, powoduje ograniczenie wytwarzania amoniaku i innych substancji toksycznych ogrywających istotną rolę w patogenezie encefalopatii wątrobowej [11].

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 [8].

Ryfaksymina została pierwotnie zarejestrowana w maju 2004 roku przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* do stosowania w leczeniu biegunki podróżnych wywołanej przez nieinwazyjne szczepy *E.coli*. W marcu 2010 roku w USA oraz w grudniu 2012 roku w krajach Unii Europejskiej ryfaksymina podawana w dawce 550 mg (dwa razy na dobę) otrzymała dodatkowe wskazanie do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z przewlekłymi chorobami wątroby [8], [11]. W Polsce ryfaksymina jest zarejestrowana od 2007 roku do stosowania w leczeniu zakażeń jelitowych, biegunki podróżnych oraz encefalopatii wątrobowej [12], a od 2015 roku także objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej.

Zaletą ryfaksyminy jest dobra tolerancja, porównywalna z placebo oraz skuteczność w leczeniu infekcji jelitowych porównywalna do neomycyny. Dzięki zmniejszeniu zapalenia w ścianie jelita, istotnej redukcji ulega także translokacja bakterii z jelita i krwi i jamy brzusznej [8], [12]. W przeciwieństwie

do neomycyny, uszkodzenia błony śluzowej jelit nie powodują zwiększenia wchłaniania ryfaksyminy do krążenia, a więc lek ten wykazuje minimalne działanie ogólnoustrojowe [8].

Aktualnie, ryfaksymina jest lekiem pierwszego rzutu stosowanym w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu encefalopatii wątrobowej. Jej skuteczność kliniczna oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w terapii podtrzymującej u chorych z remisją jawnej encefalopatii wątrobowej zostały udokumentowane w wielośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem [24], [25].

## 2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Najbardziej aktualne wytyczne opracowane przez *American Association for the Study of Liver Diseases* oraz *European Association for the Study of the Liver* (AASLD/EASL) opublikowane zostały w 2014 roku i oparte są na wynikach formalnego przeglądu systematycznego i analizie najnowszych światowych publikacji z zakresu badanego tematu, z wykorzystaniem wcześniej obowiązujących rekomendacji wydanych przez amerykańską (AASLD) oraz europejską (EASL) organizację zajmującą się chorobami wątroby, jak i na podstawie doświadczenia klinicznego grupy ekspertów będących współautorami niniejszej referencji [13].

Klasyfikacja wytycznych i rekomendacji oparta została na trzech kategoriach:

- **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) [13].

### Zalecenia ogólne dotyczące postępowania u chorych z jawną encefalopatią wątrobową typu C:

- 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),
- nawrotowa, nie poddająca się leczeniu jawna encefalopatia wątrobowa, wraz z niewydolnością wątroby stanowi wskazanie do przeszczepu wątroby (stopień rekomendacji: I) [13].

### Leczenie farmakologiczne epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej

W poniższej tabeli opisano preparaty znajdujące zastosowanie w leczeniu encefalopatii wątrobowej.

**Tabela 5. Preparaty stosowane w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej [13].**

Niewchłaniałne disacharydy	Przeprowadzona duża meta-analiza wyników badań RCT nie potwierdziła ostatecznie wysokiej skuteczności laktulozy w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej, ponieważ nie uwzględniała 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. <i>branched-chain amino-acids</i> ; 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. <i>L-ornithine L-aspartate</i> ; LOLA)	Badanie RCT przeprowadzone wśród pacjentów z przewlekłą encefalopatią wątrobową wykazało, że dożylnie podawanie L-asparagianu L-ornityny wpływa na poprawę wyników testów psychometrycznych oraz zmniejszenie popoślukowego stężenia amoniaku we krwi żyłnej. Doustna suplementacja asparagianu 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 inhibitora 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,

	<p>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 wielośrodkowego 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.</p>
Flumazenil	<p>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.</p>
Środki przeczyszczające	<p>Standardowe leki przeczyszczające nie mające właściwości prebiotycznych, takich jak niewchłaniane disacharydy, nie były badane w odniesieniu do użyteczności w leczeniu objawów encefalopatii wątrobowej.</p>
Albuminy	<p>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.</p>

#### **Zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia jawnej encefalopatii wątrobowej:**

- konieczne jest zidentyfikowanie oraz leczenie/wyeliminowanie czynników wyzwalających wystąpienie encefalopatii wątrobowej (stopień rekomendacji: II-2, A, 1),
- 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) [13].

## Zapobieganie nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej

### 1. Stan po epizodzie jawnej encefalopatii wątrobowej

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 wystąpienia epizodów encefalopatii wątrobowej będących konsekwencją krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego [13]. 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 [8], [13].

### 2. Encefalopatia wątrobowa po zabiegu przeszłyjnej śródwątrobowej przetoki wrotno-systemowej (TIPS)

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 [13].

### 3. Encefalopatia wątrobowa związana z przetokami wrotno-systemowymi

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 [13].

## Zalecenia dotyczące profilaktyki nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej:

- 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) [13].

W Polsce brak jest szczegółowych wytycznych klinicznych z zakresu rozpoznawania, leczenia i monitorowania encefalopatii wątrobowej (Polskie Towarzystwo Hepatologiczne [27], Polskie Towarzystwo Neurologiczne [28], Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne [29]).

### 3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller® 550 mg, tabletki powlekane).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparat Tixteller® jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat [5].

W kluczowym badaniu klinicznym dokumentującym efekty długotrwałego stosowania ryfaksyminy w dawce 550 mg podawanej dwa razy na dobę w ramach ww. wskazania, 91% pacjentów przyjmowało jednocześnie laktulozę [25], [26].

Informacje dotyczące: mechanizmu działania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania ryfaksyminy znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Tixteller® [5].

#### **Ryfaksymina (produkt leczniczy Tixteller®) stosowana w ramach Programu lekowego NFZ**

Projekt Programu lekowego realizowanego w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) - leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10, G92 - encefalopatia, nieokreślona) zakłada stosowanie ryfaksyminy w dawce 550 mg podawanej 2 razy na dobę przez okres 6 miesięcy [9]. Ponadto, rozważane będzie stosowanie ryfaksyminy z lub bez laktulozy, w zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów lub/i tolerancji laktulozy przez chorych podawanych leczeniu.

Do programu kwalifikowani będą pacjenci w wieku powyżej 18 lat, z rozpozną marskością wątroby lub zakrzepicą żyły wrotnej, w okresie niewydolności wątroby, u których wystąpił epizod jawnej encefalopatii wątrobowej [9].



Kryteria szczegółowe włączenia do programu obejmują:

- potwierdzona marskość wątroby z niewydolnością, niewydolność wątroby wyrażona encefalopatią wątrobową w skali 1-2 wg klasyfikacji Conna,
- nawracająca encefalopatia wątrobowa u chorego z marskością wątroby zakwalifikowanego do przeszczepu wątroby,
- nawracająca encefalopatia wątrobowa u chorego z prawidłową funkcją mięszu wątroby z zakrzepicą żyły wrotnej z obecnością zespoleń wrotno-żylnych [9].

Po zakończeniu zalecanego leczenia pacjenta można ponownie zakwalifikować do terapii, jeżeli wystąpi kolejny epizod nasilenia jawnej, przewlekłej encefalopatii wątrobowej. W przypadku świadczeniobiorców pozostających w stadium C według Child-Pugh i zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby należy kontynuować leczenie do czasu przeszczepienia wątroby, jednak nie dłużej niż 96 tygodni. W przypadku zaostrzenia encefalopatii wątrobowej i konieczności hospitalizacji zaleca się wydłużyć terapię o czas hospitalizacji [9].

**Celem programu jest:**

- zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej oraz hospitalizacji z tego powodu,
- poprawa jakości życia,
- wydłużenie czasu przeżycia chorych z marskością wątroby o etiologii zakaźnej (HBV, HCV) oraz niezakaźnej,
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia niewydolności wątroby wymagającej hospitalizacji u chorych przed przeszczepieniem wątroby [9].

Encefalopatia wątrobowa rozpoznawana jest na podstawie:

- zaburzeń psychofizycznych:
  - splątanie, zaburzenia koncentracji, lęk, apatia, pobudzenie, euforia, zaburzenie rytmu dobowego według skali Conna stadium 1,
  - zaburzenia orientacji i funkcji poznawczych, zaburzenia osobowości i zachowania, zaburzenia mowy według skali Conna stadium 2,
- kryteriów laboratoryjnych:
  - wysokie stężenie amoniaku przekraczające górną granicę normy we krwi obwodowej [9].

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 po zakończeniu leczenia [9].

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

*Kryteria główne:*

- wystąpienie objawów nadwrażliwości na ryfaksyminę lub inne ryfamycyny lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,

*Kryteria szczegółowe:*

- czynne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków,
- wiek poniżej 18 roku życia,
- ciąża,
- niedrożność jelit, nawet częściowa,
- ciężkie wrzodziejące uszkodzenia jelit,
- wystąpienie ciężkich działań niepożądanych [9].

Inne uwagi do programu lekowego:

1. Hospitalizacja świadczeniobiorcy z powodu zaostrzenia niewydolności wątroby, w tym encefalopatii wątrobowej nie skutkuje przerwaniem udziału w programie terapeutycznym a jedynie przedłużeniem o czas hospitalizacji.
2. Udzielanie świadczeń szpitalnych z innych powodów niż zaostrzenie niewydolności wątroby nie wpływa na udział chorego w programie i nie wydłuża czasu jego trwania.
3. Świadczeniobiorcy spełniający kryteria włączenia do programu, będący na liście oczekujących do przeszczepienia wątroby, uczestniczą w programie terapeutycznym do czasu jej przeszczepienia, maksymalnie 96 tygodni,
4. W badaniu klinicznym świadczącym o skuteczności ryfaksyminy stosowanej we wskazaniu objętym programem, pacjenci zarówno z grupy kontrolnej, jak i badanej przyjmowali dodatkowo doustne preparaty laktulozy, co oznacza, że pełny efekt terapeutyczny ryfaksyminy może być osiągnięty w ramach leczenia skojarzonego z laktulozą [9].

#### **4. KOMPATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – ryfaksyminy (produkt leczniczy Tixteller®) stosowanej w długotrwałym zapobieganiu nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u osób  $\geq 18$  roku życia, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, polską praktykę kliniczną - stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych w Polsce, populację docelową, sposób finansowania produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu.

Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

#### **4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYwnYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)**

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [1] technologią opcjonalną jest procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W związku z powyższym oraz uwzględniając dodatkowo wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [2] w pierwszej kolejności jako komparatory dla ryfaksyminy stosowanej w profilaktyce nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i/lub polską praktyką kliniczną są stosowane w analizowanym wskazaniu.

Według najnowszych wytycznych opracowanych przez *American Association for the Study of Liver Diseases* oraz *European Association for the Study of the Liver*, w leczeniu encefalopatii wątrobowej zastosowanie znajdują przede wszystkim: laktuloza, ryfaksymina, L-asparaginian L-ornityny, a także neomycyna i metronidazol oraz doustne roztwory rozgałęzionych aminokwasów alifatycznych (BCAA) [13].

Poniżej zaprezentowano zestawienie wskazań rejestracyjnych opracowanych na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych ww. leków stosowanych u chorych z encefalopatią wątrobową.

Tabela 6. Wskazania rejestracyjne preparatów stosowanych w leczeniu encefalopatii wątrobowej [5], [14], [15], [16], [17], [18], [19] oraz stopień rekomendacji do stosowania według wytycznych AASLD/EASL [13].

Preparat	Wskazania rejestracyjne/ dawkowanie	Stopień rekomendacji według AASLD/EASL	Uwagi
Ryfaksymina (Produkt leczniczy Tixteller®, 550 mg, tabletki powlekane) [5]	- zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥18 lat. <u>Sposób podawania:</u> 550 mg dwa razy na dobę, doustnie.	Stopień rekomendacji: <b>I A (leczenie i profilaktyka).</b>	Na podstawie wyników badania rejestracyjnego – do długotrwałego stosowania w skojarzeniu z laktulozą [13].
Ryfaksymina (Produkt leczniczy Xifaxan®, 200 mg, tabletki powlekane) [19]	- leczenie chorób przewodu pokarmowego, które zostały wywołane lub do powstania których przyczyniły się bakterie wrażliwe na ryfaksyminę, takich jak zakażenia jelitowe, biegunka podróżnych, encefalopatia wątrobowa, objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa. <u>Sposób podawania w HE:</u> 400 mg (2 tabletki) co 8 godzin, doustnie.		Okres leczenia nie powinien przekraczać 7 dni [19] (aspekt ten potwierdzają także eksperci w badaniu ankietowym [46].
Laktuloza syrop lub roztwór doustny (Produkt leczniczy Lactulosum Nycomed®, 2,5 g/5ml) [14]	- przewlekłe zaparcia, - encefalopatia w przebiegu niewydolności wątroby (stany przedśpiączkowe i śpiączka wątrobowa). <u>Sposób podawania w HE:</u> 120-240 ml w 3 do 4 dawkach na dobę, doustnie. Dawkowanie należy ustalić indywidualnie, zmieniając je co 1- 2 dni, tak aby liczba wypróżnień na dobę wynosiła 2 do 3.	Lek pierwszego wyboru w leczeniu epizodów HE; stopień rekomendacji: <b>II-1 B (leczenie), II-1 A (profilaktyka)</b>	-
L-asparaginian L-ornityny (Produkt leczniczy Hepa-Merz®, 500 mg/ml, roztwór do infuzji) [15]	- encefalopatia wątrobowa w przebiegu ostrych i przewlekłych schorzeń wątroby, jak np. stłuszczenie, marskość, hiperamonemia. <u>Sposób podawania:</u> przeważnie do 20 g (4 ampułki) na dobę. W stanach przedśpiączkowych lub śpiączce do 80 g na dobę, we wlewie dożylnym.	Lek alternatywny lub dodatkowy w przypadku braku odpowiedzi na terapię standardową; stopień rekomendacji: <b>I B (leczenie).</b>	Stosowany w lecnictwie zamkniętym
L-asparaginian L-ornityny (Produkt leczniczy Hepa-Merz 3000®, 3g/5g, granulaty do sporządzenia roztworu doustnego) [16]	- encefalopatia wątrobowa w przebiegu przewlekłych schorzeń wątroby, jak np. przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby. <u>Sposób podawania:</u> 1 lub 2 saaszki 1 do 3 razy na dobę, doustnie.	Według wytycznych - brak odpowiednio udokumentowanej skuteczności w przypadku podawania doustnego [13].	
Neomycyna (Produkt leczniczy Neomycinum TZF®, 250 mg, tabletki) [17]	- wyjałowienie przewodu pokarmowego przed zabiegami chirurgicznymi w obrębie jelit, - encefalopatia wątrobowa. <u>Sposób podawania w HE:</u> od 4 do 12 g na dobę w dawkach podzielonych (1-3 g co 6 godzin), doustnie.	Lek alternatywny; stopień rekomendacji: <b>II-1 B (leczenie).</b>	Do leczenia krótkotrwałego, przez 5-7 dni. Należy zwracać szczególną uwagę aby nie przekraczać koniecznego czasu leczenia [17].
Metronidazol (Produkt leczniczy Metronidazol Polpharma®, 250 mg, tabletki) [18]	Leczenie zakażeń bakteriami beztlenowymi z rodzaju <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , ziarniaki beztlenowe i <i>Gardnella vaginalis</i> , a także pierwotniakami <i>Trichomonas</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia lamblia</i> i <i>Balantidium</i> . Zapobieganie zakażeniom pooperacyjnym powodowanych bakteriami beztlenowymi, szczególnie z rodzaju <i>Bacteroides</i> i <i>Streptococcus</i> .	Lek alternatywny; stopień rekomendacji: <b>II-3 B (leczenie).</b>	Brak zarejestrowanego wskazania do stosowania w leczeniu encefalopatii wątrobowej. Według ChPL: w zakażeniach czas leczenia nie powinien przekraczać 10 dni [18].

Podsumowując, jedynym preparatem zarejestrowanym do stosowania w zapobieganiu nawrotom (profilaktyce wtórnej) epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej jest produkt leczniczy Tixteller® zawierający ryfaksyminę w dawce 550 mg [5]. Laktuloza jest również wskazana do stosowania u chorych z encefalopatią wątrobową w przebiegu marskości [14]. Zarówno ryfaksymina, jak i laktuloza są rekomendowane do stosowania w profilaktyce nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej zgodnie z najnowszymi wytycznymi *American Association for the Study of Liver Diseases* oraz *European Association for the Study of the Liver* [13].

Żadna z substancji wymienionych w tabeli 6. nie jest współfinansowana ze środków publicznych w Polsce [4].

W odniesieniu do zaleceń AASLD/EASL wskazujących na potencjalnie korzystne zastosowanie doustnych roztworów BCAA u chorych z encefalopatią wątrobową, mieszaniny aminokwasów dostępne w Polsce, takie jak np. Aminosteril N-Hepa® stosowane są w postaci roztworów do infuzji i zarejestrowane do stosowania jako składnik żywienia pozajelitowego w ciężkich przypadkach niewydolności wątroby, z lub bez encefalopatii wątrobowej [20].

Spośród substancji wymienionych w tabeli 6., preparatem niezarejestrowanym w Polsce do stosowania w encefalopatii wątrobowej jest metronidazol [18]. Na podstawie wskazań rejestracyjnych, z grupy potencjalnych komparatorów do porównania z produktem leczniczym Tixteller® (ryfaksymina, 550 mg) w analizowanym wskazaniu należy wykluczyć neomycynę (Neomycinum TZF®) ze względu na ograniczenia wynikające z krótkiego czasu leczenia, który nie może przekraczać 5-7 dni [17], podobnie jak produkt leczniczy Xifaxan® zawierający ryfaksyminę w dawce 200 mg, w przypadku którego czas leczenia (łącznie dawka dobową 1200 mg) nie powinien przekraczać 7 dni [19]. Niemniej, zasadniczym przeciwwskazaniem do uwzględnienia produktów leczniczych Neomycinum TZF® oraz Xifaxan® jako potencjalnych interwencji alternatywnych jest brak zarejestrowanych wskazań do stosowania ww. preparatów w profilaktyce nawrotów encefalopatii wątrobowej.

W odniesieniu do praktyki klinicznej w Polsce, w poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów w referencyjnych ośrodkach klinicznych dotyczące najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych w leczeniu oraz profilaktyce nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Szczegółowe informacje na temat przeprowadzonego badania ankietowego przedstawiono w osobnym pliku [46].

Badanie zostało przeprowadzone w związku z zapotrzebowaniem na w/w dane wynikającym ze złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego Tixteller® (ryfaksymina) stosowanego w długotrwałym (do 6 miesięcy) leczeniu podtrzymującym mającym na celu zapobieganie nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej, w ramach programu lekowego [9].

[REDACTED]

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

W ramach badania kwestionariuszowego zaprojektowano ocenę: wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (pytanie 1. kwestionariusza), aktualnej praktyki klinicznej „wtórnej profilaktyki” encefalopatii wątrobowej (pytanie 2.). Ekspertów klinicznych zapytano również o ich opinię w zakresie schematów terapeutycznych zastępowanych przez wnioskowaną interwencję w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego (pytanie 3.).

Badanie zaprojektowano również mając na uwadze ocenę aktualnej praktyki klinicznej leczenia nawrotu encefalopatii wątrobowej i sposobu rozliczania z NFZ pobytu pacjenta z encefalopatią wątrobową w szpitalu (pytania 4. i 5. kwestionariusza).

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w trzech referencyjnych ośrodkach klinicznych wskazały, że w Polsce żyje średnio [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie uzyskanych danych ustalono, że w chwili obecnej, w Polsce w długoterminowym leczeniu podtrzymującym, mającym na celu zapobieganie nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej wśród pacjentów z marskością wątroby, z udokumentowanym epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie standardowo stosowana jest laktuloza podawana doustnie. Tylko wśród części pacjentów stosowane są opcjonalne schematy uwzględniające podawanie preparatu Hepa-Merz® (L-asparaginian L-ornityny) lub brak interwencji. [REDACTED]

[REDACTED]

Ekspertów klinicznych zapytano również o ich zdanie na temat miejsca wnioskowanej technologii w przyszłej praktyce klinicznej. [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie dostępnych danych ustalono, [REDACTED]

Przedstawione informacje określają również strukturę pacjentów leczonych w proponowanym programie lekowym w przypadku jego realizacji – [REDACTED]

Według wytycznych opracowanych przez *American Association for the Study of Liver Diseases* oraz *European Association for the Study of the Liver* [13] efekty kliniczne L-asparagianu L-ornityny podawanego doustnie nie są wystarczająco udokumentowane w ramach wiarygodnych badań klinicznych. Ponadto, rekomendacje ww. towarzystw nie uwzględniają asparagianu ornityny w ramach postępowania profilaktycznego u chorych z encefalopatią. Ze względu na brak twardej dowodów naukowych potwierdzających skuteczność doustnej terapii L-asparagianem L-ornityny, a także relatywnie małe wykorzystanie preparatu w praktyce klinicznej, produkt leczniczy Hepa-Merz 3000® należy wykluczyć z grona odpowiednich komparatorów dla produktu Tixteller®. Dodatkowo, zgodnie z postępowaniem terapeutycznym wskazanym przez ekspertów z referencyjnych ośrodków klinicznych, L-asparagian L-ornityny w postaci roztworu do infuzji dożylniej jest stosowany krótkotrwale w przypadku wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej, podobnie jak produkt leczniczy Xifaxan® (ryfaksymina 200 mg), co wyklucza ich zastosowanie w długotrwałej profilaktyce nawrotów HE.

Zatem, zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego [13], 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 jednośrodkowy i otwarty charakter badania oceniającego efekty kliniczne ww. leku w analizowanym wskazaniu [30]. 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 [8], [10]. Dodatkowo, złe samopoczucie pacjentów w trakcie terapii laktulozą może także negatywnie wpływać na wyniki testów neuropsychologicznych [12].

Należy również zaznaczyć, w wielośrodkowym badaniu RCT, którego wyniki stanowiły 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 [25]. 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 [25], 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:

- ryfaksymina (Tixteller®) + laktuloza vs. laktuloza + brak interwencji,
- ryfaksymina (Tixteller®) vs brak interwencji.

Mając na uwadze projekt Programu lekowego [9], 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.

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów długotrwałego stosowania ryfaksyminy w zapobieganiu nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - czas do wystąpienia pierwszego epizodu encefalopatii wątrobowej,
  - czas do wystąpienia nasilenia objawów ocenianych w skali Conna,
  - czas do wystąpienia nasilenia drżenia grubofalowego (*asterixis*),
  - czas do hospitalizacji,
  - zmiany nasilenia objawów neurologicznych i behawioralnych względem wartości początkowych,
  - zmiana nasilenia objawów ocenianych według kwestionariusza CLDQ (ang. *Chronic Liver Disease Questionnaire*),
  - zmiany stężenia amoniaku we krwi żyłnej,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - poszczególnych działań niepożądanych,
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
  - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej.

## **6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

### **6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI**

Do chwili obecnej (stan na: luty 2016) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających ryfaksyminę. Niemniej, na stronie Agencji [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) przedstawiono informacje o zakończeniu procesu przygotowania rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ w sprawie zakwalifikowania produktu leczniczego Xifaxan® (ryfaksymina) jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu chorych z zaawansowaną encefalopatią wątrobową, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji [3].

### **6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH**

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej tj. ryfaksyminy stosowanej w zapobieganiu nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (luty 2016 rok).

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Ryfaksymina	Wniosek o 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 został odrzucony (niepewna, nieakceptowalna efektywność kosztowa) [22].	Listopad 2011 Lipiec 2012
		Decyzja o wydaniu rekomendacji z zakresu współfinansowaniu ze środków publicznych ryfaksyminy (produkt leczniczy Xifaxan 550 mg) stosowanej w skojarzeniu z laktulożą w profilaktyce nawrotów encefalopatii wątrobowej u pacjentów dorosłych po wcześniejszym epizodzie HE została wstrzymana (negocjacje o podziale ryzyka) [22].	Listopad 2012
		Agencja rekomenduje współfinansowanie ze środków publicznych ryfaksyminy (produkt leczniczy Xifaxan 550 mg) stosowanej w skojarzeniu z laktulożą w profilaktyce nawrotów encefalopatii wątrobowej u pacjentów dorosłych po wcześniejszym epizodzie HE. Decyzję wydano w oparciu o wysoką potrzebę leczenia we wnioskowanej populacji (ang. <i>high clinical need</i> ), istotne korzyści kliniczne z zastosowania preparatu we wnioskowanym wskazaniu oraz akceptowalną efektywność kosztową. Warunki zastosowania terapii: - prowadzenie leczenia przez specjalistę hepatologa lub gastroenterologa (lub w konsultacji w lekarzami ww. specjalności) - stosowanie ryfaksyminy w skojarzeniu z laktulożą, pod warunkiem jej dobrej tolerancji, - udokumentowany wcześniejszy epizod encefalopatii wątrobowej [22].	Kwiecień 2013
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Ryfaksymina	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: - brak odpowiedniej kontroli nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej w przypadku stosowania samej laktulozy, - stosowanie ryfaksyminy w skojarzeniu z najwyższą tolerowaną dawką laktulozy [24].	Kwiecień 2015

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Ryfaksymina	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 $\geq 18$ lat. Decyzję wydano w oparciu o skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa ryfaksyminy udokumentowany w badaniu RCT, a także oszacowaną efektywność kosztową w ramach świadczeń <i>National Health Service</i> [21].	Marzec 2015
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Ryfaksymina	Agencja rekomenduje stosowanie i współfinansowanie w ramach świadczeń <i>National Health Service of Scotland</i> ryfaksyminy (produkt leczniczy Targaxan 550 mg) stosowanej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w celu zmniejszenia częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku $\geq 18$ lat [23].	sierpień 2013
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Ryfaksymina	Produkt leczniczy Targaxan (ryfaksymina 550 mg) nie został poddany ocenie ze względu na trwającą weryfikację prowadzoną przez agencję NICE [32].	Listopad 2012
Haute Autorité de Santé (HAS)	Ryfaksymina	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 [31].	Marzec 2015
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Ryfaksymina	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ryfaksyminy ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [33].	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Ryfaksymina	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ryfaksyminy ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [34].	-
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland)	Ryfaksymina	Ryfaksymina (produkt leczniczy Targaxan 550 mg) wskazana jest do stosowania w zmniejszeniu częstości nawrotów jawnej encefalopatii wątrobowej u chorych w wieku $\geq 18$ lat. Brak pełnej oceny farmakoekonomicznej [35].	Sierpień 2013
Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	Ryfaksymina	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ryfaksyminy ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [36].	-

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
State Institute for Drug Control (SUKL)	Ryfaksymina	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ryfaksyminy ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [37].	-
The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)	Ryfaksymina	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 $\geq 18$ lat [38].	Październik 2014
The Netherland Organisation for Health Research and Development (ZonMw)	Ryfaksymina	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ryfaksyminy ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [39].	-

## **7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE**

### **7.1. SUGEROWANY SPOSÓB FINANSOWANIA WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII**

W chwili obecnej produkt leczniczy Tixteller® (ryfaksymina) nie jest finansowany ze środków publicznych w warunkach polskich.

Firma Alfa Wassermann Polska Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Tixteller® w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zapobieganie nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej wśród dorosłych pacjentów z marskością wątroby i z udokumentowanym epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie.

Proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego.

Za najodpowiedniejszy sposób refundacji produktu leczniczego Tixteller® uznano wprowadzenie programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [40] programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku ([41] – dopisek autora) o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”.

Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [41] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

Za finansowaniem produktu leczniczego Tixteller® w ramach programu lekowego przemawia przede wszystkim konieczność zastosowania produktu leczniczego Tixteller® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny jest największy (kontrola wydatków płatnika publicznego).

Tym samym proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego umożliwiającego stosowanie ryfaksyminy w populacji dorosłych pacjentów z:

- marskością wątroby z niewydolnością (niewydolność wątroby wyrażona z 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 miększu wątroby z zakrzepicą żyły wrotnej z obecnością zespołów wrotno-żylnych),
- u których wykluczone zostały: czynne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, ciąża, niedrożność jelit (nawet częściowa) i ciężkie wrzodziejące uszkodzenia jelit.

Założono, że produkt leczniczy Tixteller® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [40]).

Za finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej przemawia fakt, że produkt Tixteller® nie ma rzeczywistej alternatywy w analizowanym wskazaniu. Nie istnieją technologie lekowe mające taką samą nazwę międzynarodową (lek oryginalny w okresie trwania wyłączności rynkowej) lub inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania i podobne zarejestrowane wskazanie (art. 15 ust. 2 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [40]).

Przy braku technologii opcjonalnej nie ma możliwości również oceny zasadności wpisania wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej w ramach oceny wpływu drogi podawania na efekt zdrowotny, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [40].

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [40] produkt Tixteller® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

## **7.2. AKTUALNE KOSZTY ZAPOBIEGANIA NAWROTOM EPIZODÓW JAWNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ**

[REDACTED]

W 2013 roku rozliczono 34 326 hospitalizacji w ramach grupy G17 [45]. Nie są jednakże dostępne informacje jaka część w/w hospitalizacji dotyczyła leczenia jawnej encefalopatii wątrobowej.

W diagnostyce encefalopatii wątrobowej wykonywane są badania laboratoryjne krwi (transaminazy, bilirubina, amoniak), EEG oraz badania obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny).



W 2013 roku 1279 pobytów rozliczanych w ramach grupy G17 uwzględniało tomografię komputerową głowy (procedura 87.030 „TK głowy bez kontrastu” wykazywana 640-krotnie; procedura 87.031 „Komputerowa tomografia głowy i/ lub szyi bez kontrastu” – 639-krotnie) [45]. Na tej podstawie można sądzić, że w 2013 roku jawna encefalopatia wątrobowa występowała w Polsce co najmniej 1279-krotnie (tomografia nie zawsze może być wykonywana w przypadku niewydolności wątroby, niemniej jednak jeżeli jest wykonywana zazwyczaj dotyczy potwierdzenia encefalopatii).

[REDACTED]

W ramach badania kwestionariuszowego ustalono, że wśród pacjentów z analizowanej populacji w zapobieganiu nawrotom jawnej encefalopatii wątrobowej stosowane są:

[REDACTED]

Ustalono, że czas leczenia w/w schematami nie przekracza [REDACTED]. Zazwyczaj decyzja o przedłużeniu leczenia podejmowana jest podczas kolejnych wizyt kontrolnych (co 2-4 tygodnie lub co miesiąc), skutkiem czego eksperci nie przedstawili wiarygodnych szacunków dotyczących okresu stosowania schematów terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu. Przyjęto więc, że średni okres stosowania w/w schematów będzie odzwierciedlał okres stosowania wnioskowanej technologii, który nie powinien przekraczać 6 miesięcy – uwzględniono okres występowania stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Ustalono, że płatnik publiczny nie ponosi kosztu preparatów stosowanych aktualnie w analizowanym wskazaniu – koszt preparatów laktulozy i preparatów Hepa-Merz® pokrywany jest w całości przez pacjenta. W opracowaniu przeszukano podstawowe bazy danych dostarczające informacji na temat średnich cen detalicznych preparatów laktulozy i preparatów Hepa-Merz® w Polsce [42]-[44]. Wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 9. Średni koszt jednostkowy preparatów Hepa-Merz®. Wartości zaokrąglone.**

Preparat	Pharmindex [44]	KS-BLOZ [43]^	MP.PL [42]	Średnia
<b>Preparat Hepa-Merz®</b>				
Hepa-Merz® 3000 – 10 saszetek	48,69 PLN	52,76 PLN (*) a 129,95 PLN (*) c Średnio: 91,36 PLN	53,16 PLN	64,40 PLN
Hepa-Merz® 3000 – 30 saszetek	122,10 PLN	121,19 PLN (*****) a 116,51 PLN (*****) d 108,12 PLN (*****) b 112,25 PLN (*****) c 110,21 PLN (*****) e Średnio: 113,66 PLN	160,64 PLN	132,13 PLN
Hepa-Merz® 3000 – 50 saszetek	-	118,61 PLN (*) c	-	113,95 PLN
Hepa-Merz® 3000 – 100 saszetek	-	118,30 PLN (*) a	-	112,50 PLN
<b>Cena 1 saszetki</b>	4,47 PLN	4,02 PLN	5,34 PLN	4,61 PLN

^ liczba gwiazdek definiuje zakres sprzedaży poszczególnych preparatów – kalkulacji średnich cen na podstawie bazy KS-BLOZ dokonano z uwzględnieniem wag określających liczbę gwiazdek;

a MERZ PHARMACEUTICALS GMBH;

b DELFARMA SP. Z O.O.;

c INPHARM SP. Z O.O.;

d PRETIUM FARM SP. Z O.O.;

e PHARMAVITAE SP. Z O.O.SP.K.

Uwzględniając koszt jednej saszetki preparatu Hepa-Merz® na poziomie 4,61 PLN (zakres: 4,02 – 5,34) ustalono, że dzienny i 6-miesięczny koszt stosowania w/w preparatu w dawce 2 saszetki na dobę (zakres: 1 – 3 saszetek) w analizowanym wskazaniu u jednego pacjenta wynosi odpowiednio: 9,22 PLN (zakres: 4,02 – 16,01) i 1683,00 PLN (zakres: 733,90 – 2923,10).

**Tabela 10. Średni koszt jednostkowy preparatów laktulozy. Wartości zaokrąglone.**

Preparat	Zawartość opakowania	Cena
<b>Baza MP.PL (kwerenda: laktuloza) [42]</b>		
Duphalac	150 ml	10,50 zł
Duphalac	200 ml	12,50 zł
Duphalac	300 ml	23,69 zł
Duphalac Fruit	500 ml	35,43 zł
Lactulose - MIP	1000 ml	64,64 zł
Lactulose - MIP	200 ml	20,63 zł
Lactulose - MIP	500 ml	37,78 zł
Lactulose Abbott (Lactecon)	200 ml	15,76 zł
Lactulose Abbott (Lactecon)	500 ml	35,04 zł
Lactulosum Aflofarm	150 ml	10,03 zł
Lactulosum Amara	150 ml	5,35 zł
Lactulosum Amara	200 ml	7,10 zł
Lactulosum Hasco	150 ml	10,72 zł
Lactulosum Polfarmex	150 ml	11,53 zł
Normalac	200 ml	14,63 zł
<b>Średnia cena za 100 ml</b>		6,8938 zł
<b>Baza Pharmindex (kwerenda: Lactulose) [44]</b>		
Normalac® syrop(667 mg/ml) - but. 200 ml	200 ml	9,40 zł
Lactulosum Polfarmex syrop(7,5 g/15 ml) - but. 150 ml	150 ml	11,50 zł
Lactulose-MIP syrop(9,75 g/15 ml) - but. 200 ml	200 ml	19,22 zł

Lactulose-MIP syrop(9,75 g/15 ml) - but. 500 ml	500 ml	36,97 zł
Lactulose-MIP syrop(9,75 g/15 ml) - but. 1000 ml	1000 ml	66,02 zł
Lactulosum Hasco syrop(2,5 g/5 ml) - but. 150 ml	150 ml	10,15 zł
Lactulose Abbott roztw. doustny(3,335 g /5 ml) - but. 500 ml	500 ml	35,80 zł
Lactulose Abbott roztw. doustny(3,335 g /5 ml) - but. 200 ml	200 ml	16,14 zł
Lactulosum MAX syrop(smak neutralny) - 150 ml	150 ml	12,00 zł
Lactulosum MAX syrop(smak pomarańczowy) - 150 ml	150 ml	9,50 zł
<b>Średnia cena za 100 ml</b>		<b>7,2303 zł</b>
<b>Baza KS-BLOZ (kwerenda: Lactulosum) [43]</b>		
Duphalac150 ml (butelka), 0,667 g/ml, roztwór doustny	150	11,36 zł
Duphalac200 ml (butelka), 0,667 g/ml, roztwór doustny	200	13,49 zł
Duphalac300 ml (butelka), 0,667 g/ml, roztwór doustny	300	19,95 zł
Duphalac300 ml (flak.), 0,667 g/ml, roztwór doustny	300	21,90 zł
Duphalac Fruit500 ml (butelka), 0,667 g/ml, roztwór doustny	500	28,37 zł
Duphalac Fruit200 ml (butelka), 0,667 g/ml, roztwór doustny	200	14,27 zł
Duphalac Fruit300 ml (butelka), 0,667 g/ml, roztwór doustny	300	21,50 zł
Lactulose Abbott200 ml (butelka), 3,335 g/5ml, roztwór doustny	200	15,24 zł
Lactulose Abbott500 ml (butelka), 3,335 g/5ml, roztwór doustny	500	31,67 zł
Lactulose Abbott1000 ml (butelka), 3,335 g/5ml, roztwór doustny	1000	16,10 zł
Lactulosum Amara, 7,5 g/15 ml, syrop	150	7,07 zł
Lactulosum Amara, 7,5 g/15 ml, syrop	200	7,93 zł
Lactulosum Arrow, 3,3 g/5 ml, syrop	200	10,99 zł
Lactulosum Aflofarm150 ml, 7,5 g/15ml, syrop	150	8,58 zł
Lactulosum1 but.a 200ml, 5 g/10ml, syrop	200	8,01 zł
Lactulosum300 ml, 2,5 g/5ml, syrop	300	35,00 zł
Lactulosum HASCO150 ml (butelka), 2,5 g/5ml, syrop	150	9,02 zł
Lactulosum Takeda150 ml, 2,5 g/5ml, syrop	150	8,15 zł
Lactulosum Polfarmex150 ml, 7,5 g/15ml, syrop	150	8,73 zł
Lactulosum MAX, syrop	150	10,30 zł
Lactulosum MAX sm.pomar., syrop	150	10,29 zł
<b>Średnia cena za 100 ml</b>		<b>6,2079 zł</b>
<b>Wszystkie bazy - średnia</b>		
<b>Średnia cena za 100 ml</b>		<b>6,7773 zł</b>

Uwzględniając koszt 100 ml roztworu laktulozy na poziomie 6,78 PLN (zakres: 6,21 – 7,23) ustalono, że dzienny i 6-miesięczny koszt stosowania w/w preparatu w dawce 32,9 ml/d (zakres: 15 – 45 ml/d) w analizowanym wskazaniu u jednego pacjenta wynosi odpowiednio: 2,23 PLN (zakres: 0,93 – 3,25) i 407,21 PLN (zakres: 170,06 – 594,19).

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

Produkt leczniczy Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) stosowany w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Analiza problemu decyzyjnego (APD).

---



## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf), luty 2016.
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), <http://www.aotm.gov.pl>, luty 2016.
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz. 27)
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tixteller®.
- [6] Broła W. Neurobiologiczne aspekty encefalopatii wątrobowej. *Studia Medyczne* 2010; 18: 61-67.
- [7] Hartleb M. Encefalopatia wątrobowa u chorych z marskością wątroby. *Gastroenterologia Kliniczna* 2013; 5(2-3): 106-122.
- [8] Iadevaia MD, Prete AD, Cesaro C, i wsp. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2011; 3: 109-117.
- [9] Program terapeutyczny NFZ: Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej.
- [10] Rivkin A, Gim S. Rifaximin: new therapeutic indication and future directions. *Clin Ther.* 2011 Jul;33(7):812-27.
- [11] Mięgoć H, Piekarska M, Wandałowicz AD. Zastosowanie rifaksyminy w zapobieganiu i leczeniu encefalopatii wątrobowej. *Forum Zakażeń* 2013; 4(3):217-221.
- [12] Panasiuk A. Znaczenie rifaksyminy w leczeniu encefalopatii wątrobowej. *Zakażenia* 1/2013.
- [13] 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.
- [14] Charakterystyka Produktu Leczniczego Lactulosum Nycomed®.
- [15] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hepa-Merz®, roztwór do infuzji.
- [16] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hepa-Merz®, granulat do sporządzania roztworu doustnego.
- [17] Charakterystyka Produktu Leczniczego Neomycinum TZF®.
- [18] Charakterystyka Produktu Leczniczego Metronidazol Polpharma®.
- [19] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xifaxan®.
- [20] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aminosteril N-Hepa®.
- [21] 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](http://www.nice.org.uk), luty 2016.
- [22] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Rifaximin, tablet, 550 mg, Xifaxan®. April 2013 PBAC Meeting. [www.pbs.gov.au](http://www.pbs.gov.au), luty 2016.
- [23] Scottish Medicines Consortium. Rifaximin 550mg film-coated tablets (Targaxan®). SMC No. 893/13. 09 August 2013. [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk), luty 2016.
- [24] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC Final Recommendation. Rifaximin. April 16, 2015. [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca), luty 2016.
- [25] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, i wsp. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1071-81.
- [26] 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.
- [27] Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (*Polish Association For Study Of Liver*); <http://www.pasl.pl>, luty 2016.
- [28] Polskie Towarzystwo Neurologiczne; <http://www.ptneuro.pl>, luty 2016
- [29] Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; <http://www.ptg-e.org.pl>, luty 2016.

- [30] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885-91.
- [31] Haute Autorité de Santé. ANNEXE AVIS N° 2015.0030/SEM DU 11 MARS 2015. TIXTAR 550 mg, comprimé pelliculé.
- [32] All Wales Medicines Strategy Group. Reference No. 1058, rifaximin (Targaxan®) 550 mg film-coated tablet. [www.awmsg.org](http://www.awmsg.org), luty 2016.
- [33] [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de), luty 2016.
- [34] [www.sbu.se/en](http://www.sbu.se/en), luty 2016.
- [35] [www.ncpe.ie](http://www.ncpe.ie), luty 2016.
- [36] <http://kce.fgov.be>, luty 2016.
- [37] [www.sukl.eu](http://www.sukl.eu), luty 2016.
- [38] [www.tlv.se](http://www.tlv.se), luty 2016.
- [39] [www.zonmw.nl/en](http://www.zonmw.nl/en), luty 2016.
- [40] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742 i Dz.U. 2013 poz. 766, 1290, z 2014 r. poz. 1136, 1138.
- [41] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154, 879, 983, 1290, 1623, 1646, 1650, z 2014 r. poz. 24, 295, 496, 567, 619, 773, 1004, 1136, 1138, 1146, 1175, 1188, 1491, 1831 (tekst ujednolicony).
- [42] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (luty 2016).
- [43] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szukaj> (luty 2016).
- [44] Baza produktów leczniczych PHARMINDEX, [pharmindex.pl](http://pharmindex.pl) (luty 2016).
- [45] Statystyka JGP – grupa G17. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=Spz11kX0quk%3d>.
- [46] Holko P, Kawalec P. Długotrwałe leczenie podtrzymujące mające na celu zapobieganie nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Badanie kwestionariuszowe. Kraków, maj 2015 roku.

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Czynniki wyzwalające wystąpienie jawnej encefalopatii wątrobowej [11]. .....	12
Tabela 2. Czynniki wyzwalające wystąpienie jawnej encefalopatii wątrobowej według malejącej częstotliwości [13]. .....	13
Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania encefalopatii wątrobowej [6], [7]. .....	14
Tabela 4. Badania diagnostyczne wykonywane w celu rozpoznania encefalopatii wątrobowej [7]. .....	15
Tabela 5. Preparaty stosowane w leczeniu jawnej encefalopatii wątrobowej [13]. .....	21
Tabela 6. Wskazania rejestracyjne preparatów stosowanych w leczeniu encefalopatii wątrobowej [5], [14], [15], [16], [17], [18], [19] oraz stopień rekomendacji do stosowania według wytycznych AASLD/EASL [13]. .....	28
Tabela 7. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w referencyjnych ośrodkach klinicznych [46]. .....	30
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (luty 2016 rok). .....	36
Tabela 9. Średni koszt jednostkowy preparatów Hepa-Merz®. Wartości zaokrąglone. ....	42
Tabela 10. Średni koszt jednostkowy preparatów laktulozy. Wartości zaokrąglone. ....	42

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

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

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

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

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

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

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