



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 30/2016 z dnia 4 kwietnia 2016 roku
w sprawie oceny leku Tixteller (rifaksymina) kod EAN:
5909991053680, w ramach programu lekowego
„Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane), kod EAN 5909991053680, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka. Rada zgłasza następujące uwagi do brzmienia programu lekowego:

- 1) wskazanie powinno obejmować stosowanie ryfaksyminy w leczeniu skojarzonym z laktulozą u pacjentów, u których wykluczono odwracalne przyczyny encefalopatii wątrobowej (infekcje, toksyny, leki, itd.), a monoterapia laktulozą jest niewystarczająco skuteczna (zgodnie z rekomendacjami klinicznymi AASLD/EASL 2014 jak również zgodnie z opinią eksperta klinicznego) lub w monoterapii w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji laktulozy,*
- 2) kryteria kwalifikacji powinny zostać uzupełnione o dwukrotne wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii oraz stopień zaawansowania choroby wątroby <25 punktów w skali MELD,*
- 3) nie wykazano efektywności ryfaksyminy u pacjentów z rozpoznaną zakrzepicą żyły wrotnej, dlatego zapis ten powinien być wykreślony ze wskazań, równocześnie należy usunąć zapisy dotyczące badań kontrolnych przeprowadzanych w tej populacji pacjentów: USG oraz angioTK układu wrotnego,*
- 4) usunąć zapis o konieczności wykonywania proteinogramu podczas kolejnych wizyt – zgodnie z opinią eksperta klinicznego.*

Uzasadnienie

Ryfaksymina należy do grupy leków przeciwbakteryjnych stosowanych w leczeniu encefalopatii wątrobowej (HE). Potwierdzeniem skuteczności klinicznej ryfaksyminy jest wysokiej jakości badanie RFHE3001. Uzyskane wyniki wskazują między innymi na istotne statystycznie wydłużenie czasu



do wystąpienia epizodu jawnej HE, wydłużenie czasu do pierwszej (po rozpoczęciu terapii) hospitalizacji związanej z HE, jak również na poprawę jakości życia pacjentów, leczonych ryfaksymią, w porównaniu do grupy, w której stosowano placebo. Profil działań niepożądanych był zbliżony w obu grupach. Należy zauważyć, że u większości pacjentów (u ponad 90% w obu badanych grupach) stosowano równocześnie laktulozę, a do badania włączano chorych po dwukrotnym wystąpieniu epizodu jawnej HE. Ponadto, nie zaobserwowano różnic pod względem częstości hospitalizacji niezależnie od przyczyny, przy równoczesnym zmniejszeniu częstości hospitalizacji związanej z nasileniem HE. Drugie badanie wysokiej jakości (Ali, 2014) nie potwierdziło efektywności ryfaksyminy u pacjentów z HE w porównaniu z placebo. Również w tym przypadku większość pacjentów stosowała równocześnie laktulozę. Według autorów pracy, przyczyną braku skuteczności ryfaksyminy mogła być odmienność flory bakteryjnej populacji pakistańskiej, jednakże przypuszczenia te nie zostały naukowo zweryfikowane. Inne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ryfaksyminy pochodzą z badań niższej jakości – badań retrospektywnych, otwartych oraz jednoramiennych. Według aktualnych wytycznych klinicznych AASLD/EASL 2014 (USA, Europa) stosowanie ryfaksyminy wraz z laktulozą jest rekomendowane w profilaktyce nawrotów jawnej HE a także w celu zapobiegania nawrotom HE po drugim epizodzie HE. Należy podkreślić, że w przypadku obu wskazań lekiem pierwszego rzutu jest laktuloza. Podobnie, według opinii eksperta klinicznego zastosowanie ryfaksyminy jest zasadne u pacjentów, u których stwierdzono brak lub niewystarczającą skuteczność leczenia laktulozą. Analiza ekonomiczna wykazała efektywność kosztową wnioskowanej technologii, jednakże zastosowany model wykazywał się wrażliwością na testowanie parametrów dotyczących użyteczności. Należy również podkreślić, że model ekonomiczny zakładał przełożenie mniejszego ryzyka epizodu jawnej HE wśród pacjentów stosujących ryfaksyminę na mniejsze ryzyko zgonu, pomimo braku badań RCT wykazujących na wpływ ryfaksyminy na przeżycie całkowite. W analizie wrażliwości nie testowano wyników negatywnego badania Ali 2014. Analiza wpływu na budżet wskazała na wzrost wydatków budżetowych z perspektywy NFZ w horyzoncie 3 lat w wariancie podstawowym od około [redacted] w pierwszym roku finansowania do ponad [redacted] w trzecim roku finansowania. Zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne zalecają stosowanie ryfaksyminy u pacjentów z nawrotami jawnej HE, w tym część rekomendacji (HAS,2015; CADTH, 2015) ogranicza jej zastosowanie do przypadków niewystarczającej skuteczności lub nietolerancji laktulozy. Proponowane brzmienie programu lekowego wymaga istotnych korekt:

1) wskazanie powinno obejmować stosowanie ryfaksyminy w leczeniu skojarzonym z laktulozą u pacjentów, u których wykluczono odwracalne

przyczyny encefalopatii wątrobowej (infekcje, toksyny, leki, itd.), a monoterapia laktulozą jest niewystarczająco skuteczna (zgodnie z rekomendacjami klinicznymi AASLD/EASL 2014, jak również zgodnie z opinią eksperta klinicznego) lub w monoterapii w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji laktulozy,

2) kryteria kwalifikacji powinny zostać uzupełnione o dwukrotne wystąpienie epizodu jawnej encefalopatii oraz stopień zaawansowania choroby wątroby <25 punktów w skali MELD,

3) nie wykazano efektywności ryfaksyminy u pacjentów z rozpoznaną zakrzepicą żyły wrotnej, dlatego zapis ten powinien być wykreślony ze wskazań, równocześnie należy usunąć zapisy dotyczące badań kontrolnych przeprowadzanych w tej populacji pacjentów: USG oraz angioTK układu wrotnego,

4) usunięcie zapisu o konieczności wykonywania proteinogramu podczas kolejnych wizyt – zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4351.3.2016 „Wniosek o objęcie refundacją Tixteller® (ryfaksymina 550 mg, tabletki powlekane) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej (ICD-10 G92)”. Data ukończenia: marzec 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alfa Wassermann Polska Sp. z o.o.