



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N°078-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE RIFAXIMINA ALFA EN PACIENTES CON  
ENCEFALOPATIA HEPATICA REFRACTARIA AL USO DE  
LACTULOSA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**



**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Noviembre, 2016*



**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub-Gerente de la Sub-Dirección de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Veronica Victoria Peralta Aguilar – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Medica Oncóloga - Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
6. Maria Cecilia Cabrera – Médico Gastroenteróloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
7. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
8. Luis Enrique Hercilla Vásquez – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

## CITACIÓN





IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de Rifaximina alfa en pacientes con encefalopatía hepática refractaria al uso de lactulosa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 078-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.

## CONTENIDO

I. RESÚMEN EJECUTIVO .....	5
II. INTRODUCCIÓN .....	7
A. ANTECEDENTES .....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	9
III. METODOLOGÍA .....	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	12
IV. RESULTADOS .....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	14
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	14
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	14
II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA .....	15
III. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS .....	17
V. DISCUSIÓN .....	20
VI. CONCLUSIONES .....	24
VII. RECOMENDACIONES .....	25
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	26
ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO .....	27



## LISTA DE ABREVIATURAS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	
	ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
	EH	Encefalopatía Hepática
	ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
	FDA	Food and Drug Administration
	GPC	Guías de Práctica Clínica
	GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
	HR	Hazard ratio
	IC	Intervalo de confianza
	IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
	MA	Meta-Análisis
	MELD	Model for End-Stage Liver Disease
	NGC	National Guideline of Clearinghouse
	NICE	National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido
	RS	Revisión Sistemática
	SMC	Scottish Medicines Consortium
	TRIP	Translating Research into Practice

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La encefalopatía hepática (EH) o encefalopatía portosistémica constituye una complicación de la cirrosis hepática y falla de la función neuropsiquiátrica asociada con falla en la función hepática. El tratamiento de primera línea para pacientes con EH, disponible en el petitorio Farmacológico de EsSalud es la terapia con el disacárido no absorbible lactulosa. Sin embargo, existe un grupo de pacientes refractarios a lactulosa que se beneficiarían de una segunda línea con Rifaximina alfa.



- La Rifaximina alfa es un agente antimicrobiano de escasa absorción en el tracto gastrointestinal. Su mecanismo de acción en la EH deriva del efecto bactericida ya que al disminuir la carga bacteriana en el intestino, disminuye asimismo la producción de amonio y por tanto los síntomas neurológicos de la EH.

- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa en pacientes con encefalopatía hepática refractaria al uso de lactulosa.



- A la fecha, no se ha evaluado la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa como monoterapia ni en pacientes refractarios a lactulosa, por lo que la evidencia encontrada responde la pregunta PICO de manera indirecta. El ensayo clínico aleatorizado fase 3 de Bass et al. 2010 es un estudio de superioridad que mostró que la terapia con Rifaximina alfa reduce el riesgo relativo de recurrencia de episodios de EH en un 58% (HR 0.42; 95% CI 0.28 a 0.64;  $p < 0.001$ ) frente a placebo. Adicionalmente, la recurrencia de hospitalización por episodios de encefalopatía se redujo en un 50% para el grupo de Rifaximina alfa (HR 0.50; 95% CI 0.29 a 0.87;  $p = 0.001$ ) en relación al grupo placebo. El 91% de los participantes recibieron lactulosa concomitantemente al tratamiento con Rifaximina alfa o placebo durante toda la duración del estudio.



- Con respecto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentes fueron edema periférico, náuseas, diarreas, fatiga y mareos, más no se encontraron diferencias entre ambos grupos de comparación. La seguridad de Rifaximina alfa y disminución de la tasa de re-hospitalización fueron evaluadas asimismo a largo plazo en el estudio de etiqueta abierta de Mullen et al. 2014 cuyos resultados son congruentes con los datos presentados por Bass et al 2010.

- A la fecha, no existe alternativa de tratamiento a lactulosa en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, por lo que es necesario contar con una alternativa de tratamiento para así evitar el deterioro de la calidad de vida del paciente, dadas las limitaciones en las funciones cognitiva y psicomotriz a la que la enfermedad conlleva.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de Rifaximina alfa en pacientes con encefalopatía hepática refractaria al uso de lactulosa. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de su fecha de publicación.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen responde a la solicitud de evaluación del uso fuera del petitorio de Rifaximina alfa en pacientes con encefalopatía hepática refractaria al uso de lactulosa.

De acuerdo con la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, la Dra. Claudia Cecilia Mori Torres a través de la Red Asistencial Sabogal y el Dr. Daniel Vargas Blacido de la Red Asistencial Almenara han hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) solicitudes con las siguientes preguntas PICO:

#### Red Asistencial Sabogal:

P	Paciente varón de 67 años con cirrosis hepática child B + encefalopatía hepática intolerante a lactulosa por diarrea
I	Manejo con Rifaximina alfa- $\alpha$ , dosis de 1200mg por vía oral al día
C	Tratamiento estándar con lactulosa
O	Remisión de la encefalopatía hepática en paciente intolerante a lactulosa con tratamiento de $\alpha$ -Rifaximina alfa en paciente que además cursa con diarreas

P	Paciente mujer adulto con diagnóstico de cirrosis hepática que cursa con encefalopatía hepática refractaria al tratamiento estándar
I	Manejo con Rifaximina alfa- $\alpha$ , dosis de 1200mg por vía oral al día
C	Tratamiento estándar con lactulosa
O	Remisión de encefalopatía hepática refractaria al uso de lactulosa con el tratamiento con $\alpha$ -Rifaximina alfa

#### Red Asistencial Almenara

P	Varón de 81 años con cirrosis y encefalopatía hepática refractaria a lactulosa
I	Alfa Rifaximina alfa 1200 mg vía oral
C	Continuidad de lactulosa o sin comparador
O	Remisión clínica

Las preguntas PICO planteadas en las solicitudes fueron revisadas por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Gabriel Vidal del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, con lo cual se generó una única pregunta PICO que engloba las 3 solicitudes, y se aplica para la población con la misma condición que los pacientes que

inspiraron las solicitudes. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:



P	Paciente adulto cirrótico con encefalopatía hepática refractario* o intolerante <sup>†</sup> al tratamiento estándar.
I	Rifaximina alfa
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remisión de encefalopatía hepática</li> <li>- Mortalidad</li> <li>- Sobrevida global</li> <li>- Rehospitalización</li> <li>- Calidad de vida</li> <li>- Eventos adversos</li> </ul>



\*refractoriedad definida como persistencia de la encefalopatía hepática según la valoración del estado mental de la EH en la escala de West Haven



<sup>†</sup>intolerancia definida como eventos adversos que obstruyen la adherencia a lactulosa como diarreas, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, deshidratación o anafilaxia

## B. ASPECTOS GENERALES



Se estima que aproximadamente 5.5 millones de personas en los estados unidos sufren de cirrosis hepática, una causa líder de movilidad y mortalidad tanto en este país como en el mundo. La encefalopatía hepática o encefalopatía portosistémica constituye una complicación de la cirrosis hepática y falla de la función neuropsiquiátrica asociada con falla en la función hepática (1). A pesar que la condición es frecuentemente diagnosticada, aún no existe un claro entendimiento de la patogénesis (2). Sin embargo, se estipula que se puede deber a un incremento en las concentraciones de amoniaco en vista que el hígado ya no es capaz de eliminar las toxinas de la sangre causando así toxicidad en el cerebro. Puede presentarse como episodios agudos o crónicamente a largo plazo (3).

Se puede presentar en individuos con enfermedad aguda del hígado que progresa a falla hepática fulminante (encefalopatía tipo A), o en personas que tienen enfermedad hepática crónica avanzada (Cirrosis) con hipertensión portal (encefalopatía tipo C). En raras ocasiones la encefalopatía se puede presentar por una derivación portosistémica quirúrgica (Bypass), en ausencia de enfermedad hepática (encefalopatía tipo B). Como consecuencia final se produce el daño hepático crónico (4).



Las teorías acerca de las posibles causas (patogénesis) son múltiples y no han sido claramente definidas como se mencionó anteriormente, sin embargo existen múltiples hipótesis que se han descrito como posibles desencadenantes de la encefalopatía hepática, y aunque todas parecen intervenir en la fisiopatogenia de este síndrome, hay tres que parecen predominar en el desarrollo de todo el cuadro neuropsiquiátrico: a) hipótesis del amonio, b) intervención de falsos neurotransmisores y c) aumento de la actividad de ácido gamma aminobutírico (GABA)-benzodicepinas endógenas (4).

Con respecto a los síntomas que la enfermedad presenta, existe también variabilidad según el grado de severidad. Los grados de severidad en encefalopatía hepática están divididos de la siguiente manera según la escala de West Haven para la valoración del estado mental:

- Grado 1. Alteración leve del estado de conciencia, pero puede haber euforia, pérdida de la capacidad de atención y de cálculo (sumas o restas),
- Grado 2. Paciente letárgico, desorientación temporoespacial, cambios de la personalidad y comportamiento inapropiado
- Grado 3. Somnolencia progresiva y estado estuporoso, desorientación severa, y
- Grado 4. Coma sin respuesta a estímulos. Hay que tener en cuenta que las pruebas psicométricas sólo son útiles en los grados 1 y 2, y en aquellos individuos con encefalopatía hepática subclínica que no es fácilmente detectable al examen clínico (4).

Actualmente el tratamiento estándar para pacientes con encefalopatía hepática se centra en tratar los episodios gradualmente conforme van ocurriendo, a través de la administración de disacáridos no-absorbibles como lactitol o lactulosa, lo cual disminuye la absorción de amonio. Sin embargo, existe una grupo de pacientes que no son tributarios al tratamiento con lactulosa, sea por intolerancia, contraindicación o no respondedores. En este caso se buscan alternativas de tratamiento como es el caso de Rifaximina alfa un agente antimicrobial oral.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

La Rifaximina alfa (Xifaxan®, Salix Pharmaceuticals) es un agente antimicrobiano con un amplio espectro de acción sobre Bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, tanto aerobias como anaerobias. La característica de Rifaximina alfa es su forma polimorfa alfa ( $\alpha$ ) y su escasa absorción en el tracto gastrointestinal (inferior al 1%), lo cual favorece la concentración del fármaco en el intestino y sobre todo, en las heces en forma activa (5).

La elevada concentración de Rifaximina alfa en el tracto gastrointestinal permite una actividad antibacteriana que elimina las posibles especies patógenas presentes, normalizando así la función intestinal y eliminando los síntomas que aparecen cuando

ésta se altera. Rifaximina alfa es un antibiótico óptimamente tolerado, ya que al no ser absorbido por el tracto gastrointestinal, elimina el riesgo de aparición de posibles efectos secundarios (5).

Pertenece al grupo de la rifampicina e inhibe la síntesis del ARN bacteriano al unirse a la ARN-polimerasa dependiente de ADN. Aunque las células humanas también tienen este enzima a nivel mitocondrial, las rifamicinas son incapaces de atravesar las membranas mitocondriales, por lo que presenta poca citotoxicidad en seres humanos. Su mecanismo de acción en la encefalopatía hepática deriva del efecto bactericida, ya que al disminuir la carga bacteriana en el intestino, disminuye también la producción de amonio y por tanto los síntomas neurológicos de la encefalopatía hepática (5).

La posología media recomendada en adultos es de 200 mg (1 comprimido) cada 6 horas, hasta remisión de los síntomas. Esta dosis puede ser incrementada hasta 400 mg en adultos cada 8 horas, en aquellos casos que, lo requieran pero siempre bajo criterio clínico. No se recomienda superar los 1600mg /día ni sobrepasar los 7 días de tratamiento (5).

Rifaximina alfa no está autorizada por la FDA para el tratamiento primario de la encefalopatía hepática sintomática episódica, sino sólo para la prevención secundaria de la encefalopatía hepática sintomática. Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario de Rifaximina alfa 200mg bajo la siguiente presentación (Tabla N°01):

**Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo Rifaximina alfa – DIGEMID**

Registro sanitario	Marca	Composición por vial	Forma Farmacéutica	Precio Mínimo <sup>1</sup>
E23095	NORMIX	Por tableta Rifaximina 200 mg	Tableta recubierta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S/ 2.00</li> <li>• S/ 56.00 por semana (cálculo basado en terapia estándar: 200mg, cada 6 horas por 7 días).</li> </ul>
E21537	IFAXIM	Por capsula Rifaximina 200 mg	Cápsula Blanda	

<sup>1</sup> Consultado del Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. DIGEMID con fecha 04 de noviembre de 2016

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa para el tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática con resistencia (falla) al tratamiento estándar con lactulosa. La búsqueda se inicio revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente se buscaron Guías de Práctica Clínica a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline), The National Guideline of Clearinghouse, y Health Systems Evidence. Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de la información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Scottish Medicines Consortium (SMC).

#### B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

##### Términos MeSH

- "Anti-Infective Agents/adverse effects"
- "Anti-Infective Agents/therapeutic use"
- "Chronic Disease"
- "Hepatic Encephalopathy/prevention & control"
- "Hospitalization/statistics & numerical data"
- "Lactulose/therapeutic use"
- "Liver Cirrhosis/drug therapy"

"Liver Cirrhosis/mortality"

"Rifamycins/adverse effects"

"Rifamycins/therapeutic use"

"Secondary Prevention"

### Sustancias

"Anti-Infective Agents"

"Gastrointestinal Agents"

"Rifamycins"

"Lactulose"

"Rifaximin"

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

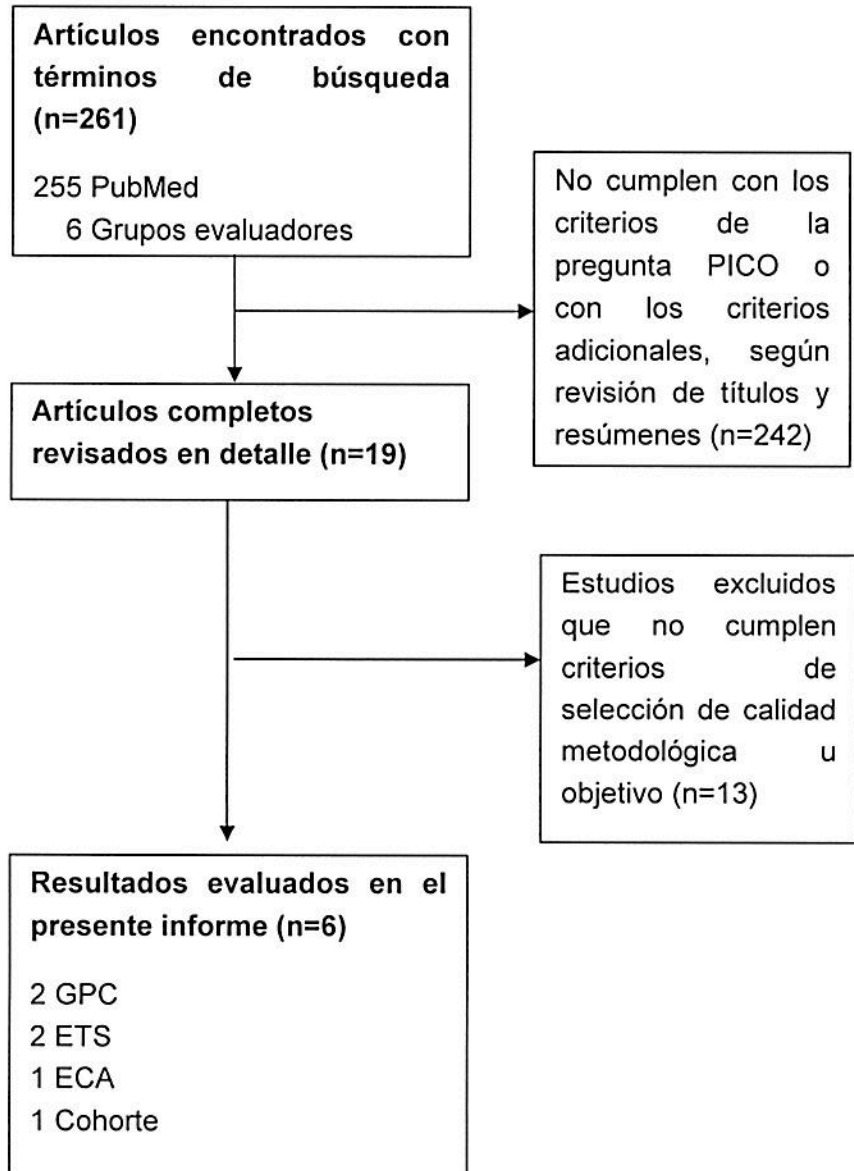
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

## C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD


En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica, evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se extrajeron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo. Solo en el caso de no encontrar ECAs fase III o estudios de mayor nivel de evidencia, se consideraron estudios observacionales o de cohorte, y análisis secundarios y/o post-hoc en caso sea necesario.

## IV. RESULTADOS


### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA




En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible que sustenta la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa para el tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática refractarios al tratamiento estándar con lactulosa. La evidencia de mejor calidad disponible a la fecha se sustenta en el ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III de Bass et al., 2010.



**Guías de práctica clínica (GPC):** Se encontraron dos GPC de buena calidad metodológica que son la GPC de la Asociación Americana para el estudio de enfermedades del hígado del 2014 (AASL 2014), y la GPC de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud del 2015 (CADTH 2015).

**Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):** Se encontró la ETS del Instituto Nacional de Salud y Excelencia en Cuidado del Reino Unido (NICE 2015) y de la Autoridad Nacional en Salud de Francia 2015.



**Ensayos clínicos (EC):** El ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase 3 de Bass et al. 2010, es un estudio de superioridad de buena calidad metodológica en el que se evaluaron la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa frente a placebo durante 6 meses. Las recomendaciones de las GPC y ETS mencionadas se apoyan principalmente en los resultados de este estudio. Adicionalmente existe el ensayo clínico abierto de Mullen et al 2014, el cual incluye a pacientes del ECA de Bass et al y los evalúa hasta los 24 meses. Adicionalmente se encontró un estudio cohorte del uso de Rifaximina alfa a largo plazo de Mullen et al. 2014, en el cual se incluye el seguimiento de participantes del ECA de Bass et al.



## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

**Asociación Americana para el estudio de enfermedades del hígado (AASL por sus siglas en inglés) – “Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by AASLD and EASL”, 2014 (6)**

Esta guía recomienda el uso de Rifaximina alfa como terapia añadida a lactulosa (primera línea) para la prevención de episodios recurrentes de EH. El grado de fuerza de recomendación es grado I (basado en ECAs) y el nivel de evidencia A (poca probabilidad que estudios futuros cambien la confianza en el efecto estimado).

Los autores mencionan que Rifaximina alfa ha sido evaluado en ensayos clínicos comparándola con antibióticos, disacáridos no-absorbibles y estudios de escala de

dosis. Estos estudios mostraron que el efecto de Rifaximina alfa es equivalente o superior que los comparadores y con buena tolerancia. También se estudió Rifaximina alfa en comparación con neomicina en un ensayo clínico, mostrando mejora para el grupo de Rifaximina alfa en un desenlace de mejora cognitiva. Sin embargo, el uso es siempre concomitante a lactulosa, no se ha hallado evidencia sólida de su uso como monoterapia.



### **Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH por sus siglas en inglés) – “CDEC Final Recommendation: Rifaximin”, 2015 (7)**

El Comité canadiense Expertos en Drogas (CDEC por sus siglas en inglés) recomienda el uso de Rifaximina alfa para la reducción del riesgo de recurrencia de encefalopatía hepática, solo bajo los siguientes criterios en los pacientes usuarios:

- Pacientes imposibilitados de lograr control adecuado de recurrencia de EH con monoterapia de lactulosa.
- El uso de Rifaximina alfa en combinación con lactulosa a dosis máxima tolerada.

La recomendación está basada en la evidencia presentada por el ECA fase 3 de Bass et al 2010, en el cual el tratamiento con Rifaximina alfa redujo el riesgo de recurrencia de un nuevo episodio de EH y hospitalización relacionada a episodios del mismo. Cabe mencionar que el 91% de los participantes venían recibiendo lactulosa concomitantemente y aún no se ha evaluado la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa como monoterapia. La descripción de este ECA se describirá más adelante en la sección (iii).

### **ii. Evaluaciones de tecnología sanitaria**

#### **NICE Technology appraisal guidance 2015 – “Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy” (8)**

Esta evaluación de tecnología recomienda Rifaximina alfa como tratamiento para reducir la recurrencia de episodios de EH en pacientes adultos (mayores a 18 años). El comité evaluador consideró que los beneficios a largo plazo con Rifaximina alfa son inciertos y la evidencia actual indica que Rifaximina alfa tiene un perfil de seguridad aceptable.

En esta ETS se consideraron 3 estudios publicados con Rifaximina alfa como intervención para realizar la recomendación, de los cuales dos estudios fueron excluidos de la evaluación crítica de la evidencia debido a que incluían dosis de administración diferentes a las usadas en el Reino Unido. Así, el único ensayo clínico evaluado fue el de Bass et al., 2010 el cual será descrito posteriormente. El Comité de



NICE consideró adicionalmente el estudio de Mullen et al., 2015, el cual también será descrito posteriormente en la siguiente sección del presente Dictamen.



Los expertos del comité de NICE enfatizaron que la recomendación del uso de Rifaximina alfa se basa principalmente en la evidencia presentada por el estudio de Bass et al. 2010. A pesar que no se conocen los efectos del medicamento a largo plazo según este estudio, es importante prevenir la recurrencia episodios de EH tras la aparición un primer episodio, ya que las consecuencias de esta enfermedad conllevan a serias limitaciones en la calidad de vida del paciente, y podrían hasta incluso, según el grado de severidad de EH, resultar fatales. Adicionalmente, el tratamiento estándar con lactulosa, no es bien tolerado cuando es usado en grandes dosis, mientras que Rifaximina alfa es una alternativa de mejor tolerancia y adherencia al tratamiento via oral que lactulosa.



#### **Haute Autorité de la Santé (HAS), Francia – “Commission de la Transparence - Avis TIXTAR”, 2015 (9)**

En esta ETS se evaluó la inscripción de Rifaximina alfa 550mg en la lista de medicamentos subvencionados por el seguro social de salud francés. Se evaluó este medicamento para la indicación de prevención de recurrencia de episodios de EH clínica en pacientes adultos mayores a 18 años.



Tras la solicitud de evidencia al laboratorio fabricante de Rifaximina alfa, la Comisión de la HAS evaluó los dos estudios proporcionados: el ECA de Bass et al 2010 y el de Mullen et al 2014 tal como se analizaron en la ETS de NICE 2015, los cuales serán descritos en una sección posterior. Adicionalmente, el laboratorio proporcionó datos de seguimiento de una cohorte prospectiva de Rifaximina alfa entre julio del 2014 y enero del 2015.



En esta cohorte se incluyeron 1101 pacientes (808 hombres y 293 mujeres) con una edad promedio de 64 años. De ellos, 546 pacientes habían dejado de ser tratados con Rifaximina alfa. El 82.9% presentaron menos de 10 episodios de EH, 16.8% más de 10 episodios de crisis y 3 se desconoce. Todos los pacientes fueron tratados con disacáridos: 97.73% con lactulosa, 3% con lactilol y 2.36% con ambos lactilol y lactulosa. A la fecha de solicitud de información por la HAS (enero del 2015), se analizaron un 277 participantes del total, de los cuales 226 (82%) no presentaron nuevos episodios de EH, 48 (17%) presentaron episodios después de la inclusión a la cohorte, 1 paciente falleció, uno recibió trasplante y uno se negó a firmar el consentimiento informado.

En base a los estudios evaluados, la HAS concluye que Rifaximina alfa provee un beneficio al seguro social importante pero únicamente para la prevención de episodios de EH recidivantes con al menos 2 antecedentes de episodios de EH, habiendo descartado factores desencadenantes de EH.



### iii. Ensayos clínicos

#### Bass et al., 2010 – “Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy” (1)

Es un ECA multicéntrico, aleatorio, doble ciego para evaluar la eficacia de Rifaximina alfa frente a placebo para la prevención de episodios recurrentes de encefalopatía hepática (EH) clínica en pacientes con cirrosis. El protocolo y el financiamiento de este estudio fue proporcionado por el laboratorio Salix Pharmaceuticals.

Se seleccionaron a pacientes adultos (mayores a 18 años), con al menos dos episodios de EH, definidos por el *Conn score*<sup>2</sup> menor a 2, asociados a cirrosis hepática durante los 6 meses previos, remisión al momento del registro (*Conn score* 0 o 1), y un puntaje *Model for End-Stage Liver Disease (MELD)*<sup>3</sup> igual o menor a 25. Se excluyeron pacientes con trasplante de hígado hasta 1 mes antes del tamizaje y con presencia de condiciones que predispongan la ocurrencia de EH hasta 3 meses antes del tamizaje; insuficiencia renal crónica o insuficiencia respiratoria, anemia, anormalidad de niveles de electrolitos, o niveles de potasio <2.5 mmol/L; infección intermitente o peritonitis bacteriana espontánea.

El diseño del estudio contempló un primer tamizaje, un periodo de observación entre el día del tamizaje y la inscripción al estudio, y una fase de intervención de 6 meses. Un total de 299 pacientes se asignaron aleatoriamente en el día 0 (1:1) para recibir Rifaximina alfa a dosis de 550 mg dos veces al día (140 pacientes) o placebo (159 pacientes) durante 6 meses. Se permitió el uso de lactulosa concomitantemente durante todo el periodo de estudio. Las visitas clínicas se llevaron a cabo cada dos semanas (días 7 y 14) hasta el día 168, tiempo en el cual finaliza el periodo de tratamiento. También se monitorizó a los pacientes vía telefónica durante las semanas en las cuales no hubo visitas clínicas.

Los desenlaces de eficacia fueron evaluados según los puntajes *Conn score* y *Asterixis grade*<sup>4</sup> y por intención a tratar (pacientes que recibieron al menos una dosis de la intervención). El objetivo primario de eficacia fue el tiempo al primer episodio de EH, definido como el tiempo a la primera dosis de la intervención hasta un incremento de los niveles basales del *Conn score* o del *Asterixis grade*<sup>5</sup>. El objetivo secundario de eficacia más importante fue el tiempo a la primera hospitalización por un episodio de EH.

<sup>2</sup> Definido en el estudio por los valores 0 (sin detección de personalidad o comportamiento anormal; 1 (falta de atención trivial, euforia o ansiedad, umbral de atención reducido, o inhabilidad de sumar o restar); 2 (letargia, desorientación con respecto al tiempo, cambio de personalidad evidente, comportamiento inapropiado); 3 (somnia o semiestupor, respuesta a estímulos, confusión, desorientación significativa o comportamiento extraño); 4 (coma).

<sup>3</sup> El *MELD score* es una medida que mide el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad de hígado en etapa final. Considera tres valores laboratoriales incluyendo el *International Normalized Ratio (INR)*, la creatinina, sodio y bilirrubina séricos (9).

<sup>4</sup> Definido en el estudio por los valores 0 (sin temblores); 1 (poca presencia de asterixis o *flapping*); 3 (presencia de mucha asterixis o *flapping*); 4 (*flapping* continuo)

<sup>5</sup> Incremento de los niveles basales del *Conn score* de 0 o 1 a 2 o más. También puede incluir un incremento de los niveles basales de 0 a 1 más 1 unidad en el *asterixis grade*.

El modelo de riesgo proporcional Cox fue empleado usando una prueba de dos colas y un nivel de significancia de 0.05, con el cual se evaluó el objetivo primario. Se calculó la muestra asumiendo ocurrencia de episodios de EH en el 50% de los pacientes en el grupo de Rifaximina alfa y 70% de los incluidos en el grupo placebo. El objetivo fue demostrar la superioridad de Rifaximina alfa sobre placebo con un poder del 80%, con lo cual se necesitó evaluar 100 pacientes por grupo.

Las características basales del estudio indicaron que más de un 90% de los pacientes en cada grupo de intervención recibió lactulosa durante el periodo de estudio (dosis media diaria, 31,4 gr en el grupo de Rifaximina alfa y 35,1 gr en el grupo de placebo). Los dos grupos no difirieron significativamente con respecto a la severidad de la enfermedad hepática o en el número de episodios previos de EH clínica.

Con respecto al desenlace primario de eficacia, se observó que durante el periodo de estudio de 6 meses, la incidencia de EH recurrente, clínica, se redujo en mayor proporción en el grupo de Rifaximina alfa en comparación con el grupo de placebo: 31 de 140 pacientes (22.1%) en el grupo de Rifaximina alfa frente a 73 de 159 pacientes en el grupo placebo (45.9%), siendo la diferencia entre ambos estadísticamente significativa ( $P < 0.001$ ). Esto significó una reducción del riesgo relativo de recurrencia de episodios de EH del 58% (HR 0.42; 95% CI 0.28 a 0.64;  $p < 0.001$ ) para Rifaximina alfa versus placebo. Adicionalmente, para el principal objetivo secundario, la necesidad de hospitalización por encefalopatía se redujo en un 50% (HR 0.50; 95% CI 0.29 a 0.87;  $p = 0.001$ ) y fue también significativamente menor en el grupo de Rifaximina alfa (19 de 140) en relación al grupo placebo (36 de 159).

Los episodios adversos fueron similares en ambos grupos (80% en el grupo Rifaximina alfa y 79.9% en el grupo placebo), siendo los más frecuentes el edema periférico, náuseas, diarreas, fatiga y mareos. Se observaron veinte muertes durante el estudio: 9 en el grupo de Rifaximina alfa y 11 en el grupo placebo. La mayoría de las muertes fueron atribuidas a condiciones de la progresión de la enfermedad más no a la intervención como lo fueron cirrosis hepática, descompensación por cirrosis, insuficiencia hepática, cirrosis alcohólica o enfermedad de hígado en etapa final. De manera complementaria se realizaron análisis por sub-grupos diseñados a priori con los pacientes que cumplen MELD scores entre 19 y 24 puntos (26 pacientes de los 299) y el sub-grupo de pacientes que no recibieron lactulosa (también 26 de 299 pacientes). En estos análisis no se mostró un efecto estadísticamente significativo entre los grupos evaluados ( $p = 0.21$  and  $p = 0.33$ ).

En conclusión, la intervención con Rifaximina alfa demostró ser superior que el comparador placebo, tomando en cuenta que esta terapia fue añadida al uso de lactulosa en la gran mayoría de pacientes (92% del total). Así, la superioridad de Rifaximina alfa para los desenlaces de eficacia en comparación a placebo ofrece un mayor beneficio clínico neto que placebo siendo el tamaño del efecto considerable en un estudio de buena calidad metodológica. Se debe resaltar este estudio constituye



evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO, debido al uso concomitante de lactulosa. Sin embargo, la magnitud del efecto observado de esta terapia en los desenlaces de eficacia aporta suficiente evidencia como para sugerir que Rifaximina alfa pueda ser eficaz en la población de pacientes refractarios al tratamiento con lactulosa.

#### **Mullen et al. 2014 – “Rifaximin is safe and well tolerated for long-term Maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy”**

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad de Rifaximina alfa a largo plazo (>24 meses) así como la sobrevida, enfermedad de fondo y tasa de hospitalización en pacientes con cirrosis y EH recurrente, los cuales son desenlaces de interés y de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente para la presente evaluación.

Los participantes en este estudio fueron adultos mayores de 18 años con historia de episodios de EH y grado de severidad *Conn score* de 2 o menos al momento del registro. Pacientes participantes del estudio previo de Bass et al., 2010 fueron también admitidos a manera de continuación del estudio. Se excluyeron pacientes con historia de alergia a rifampicina o Rifaximina alfa, insuficiencia renal severa, anemia severa e hipovolemia clínica. Se incluyeron 322 pacientes adultos con antecedentes de EH y un *Conn score* entre 0 y 2 dentro de los últimos 24 meses. De los 322 pacientes, 70 participantes formaron parte del estudio previo de Bass et al 2010, y 252 pacientes fueron nuevos registros con antecedentes de EH asociado a cirrosis o hipertensión portal y *Conn score* mayor o igual a 2.

El diseño del estudio contempló la administración de la administración de Rifaximina alfa 500mg dos veces al día a todos los pacientes incluidos. El objetivo primario fue la incidencia de eventos adversos a largo plazo (>24 meses). Asimismo se evaluaron como objetivos secundarios los eventos adversos asociados a complicaciones cirróticas, sobrevida y cambios en la patología de fondo. Los eventos adversos se evaluaron durante visitas clínicas y entrevistas telefónicas. Se recolectaron asimismo datos sobre hospitalización de manera prospectiva como parte del objetivo primario de seguridad. Esta información fue evaluada posteriormente de manera post-hoc para analizar la tasa de hospitalizaciones asociadas a EH y por cualquier causa. Se realizaron análisis para la población de seguridad, definida como todos los pacientes que recibieron al menos 1 o más dosis de Rifaximina alfa o tuvieron 1 o más evaluaciones de seguridad después de la primera evaluación basal. Asimismo, se realizaron análisis para la población total de pacientes tratados con Rifaximina alfa en este ensayo clínico abierto (ECO), así como para sub-grupos de esta misma población: a) los continuadores que recibieron placebo en el ECA anterior y recibieron Rifaximina alfa en este ECO, b) los continuadores que recibieron Rifaximina alfa en el ECA anterior y continuaron con Rifaximina alfa en este ECO (histórico Rifaximina alfa) y c) los nuevos participantes de este ECO (nuevos ECO).

De los 322 pacientes intervenidos en este ECO, 152 pacientes fueron continuadores del ECA (70 del grupo Rifaximina alfa y 82 del placebo) y 252 nuevos participantes del ECO. Las características basales demográficas fueron similares entre los grupos de intervención, sin embargo existieron ciertas diferencias en términos del grado de la enfermedad: el 62.3% de los nuevos ECO y el 80% de los pacientes históricos presentaron *Conn score* grado 0; asimismo el *Asterixis score* también difirió ya que 68.3% de los nuevos ECO y el 82.9% de los pacientes históricos presentaron *asterixis score* grado 0.



La mediana de exposición fue de 420 días (aproximadamente 14 meses) para la población total tratada con Rifaximina alfa en ECO y 475.4 días (aproximadamente 16 meses) solo para los nuevos ECO. El objetivo primario de seguridad reportó que las tasas a largo plazo de Rifaximina alfa no difirieron entre el grupo de nuevo ECO comparado con los grupos históricos: la tasa de eventos adversos serios por *person-years* de exposición (PYE) fue menor para todos los pacientes tratados (0.48 eventos PYE) frente al grupo placebo histórico (1.37 eventos PYE) y Rifaximina alfa histórico (1.02 eventos PYE). Cabe mencionar que sin embargo, no se reporta la significancia estadística con valores p de estos resultados, por lo que su validez es incierta. Es decir, estos resultados sugieren que se observó un menor número de eventos adversos serios por paciente por año en todos los tratados con Rifaximina (incluyendo ECA y ECO) frente al placebo histórico.



La tasa de hospitalizaciones asociadas a EH para todos los tratados con Rifaximina alfa en el ECO fue de 0.21 eventos PYE (109 hospitalizaciones / 510.5 PYE); la tasa de hospitalizaciones asociadas a EH para el grupo de nuevos ECO fue de 0.23 eventos por PYE (79 hospitalizaciones / 342.3 PYE). Estos resultados fueron similares en comparación a la tasa de hospitalizaciones observada en el grupo histórico Rifaximina alfa (0.30 eventos por PYE) e incluso menor que la tasa observada en el grupo histórico placebo (0.72 eventos por PYE). Sin embargo, para este desenlace, los autores reportan que no se realizaron análisis de significancia estadística para todas las comparaciones entre los grupos. Solo se reporta un valor  $p < 0.0001$  únicamente para la comparación de todos los tratados con Rifaximina alfa ECO versus del grupo histórico Rifaximina alfa (0.21 eventos PYE frente a 0.30 eventos por PYE). Es decir, estos resultados sugieren que se observó un menor número de hospitalizaciones por paciente por año en ambos grupos tratados con Rifaximina en el ECA y ECO frente al placebo histórico.



Con respecto a desenlaces secundarios adicionales, la recurrencia de episodios de EH, se reportó una incidencia de 135 episodios de EH observados en los 322 pacientes tratados: 41.3% (104 de 252) en el grupo nuevos ECO y 44.3% (31 de 70) en el grupo de pacientes históricos. Los eventos adversos asociados a complicaciones cirróticas incluyeron en su mayoría infecciones: los eventos infecciosos por PYE para todos los pacientes tratados (0.73 eventos PYE) fueron menos frecuentes que los grupos

históricos Rifaximina alfa (1.12 eventos PYE) y placebo (1.33 eventos PYE). No se reportó significancia estadística para estos resultados. No se observaron cambios a largo plazo de otras complicaciones de la cirrosis como ascitis, edema, hemorragia variceral, anemia o problemas de coagulación. Con respecto a la sobrevida al término de los 24 meses de estudio, sólo el 48% de los participantes completó el estudio por abandono por eventos adversos (10 pacientes nuevos y 2 continuadores), trasplante hepático (23 nuevos y 8 continuadores) y muerte (45 nuevos y 14 continuadores). No se observaron diferencias aparentes en el cambio del *MELD score* entre la población total ECO (0.004) y los grupos históricos Rifaximina alfa (0.006) y placebo (0.005), sin reportar significancia estadística.



Es importante resaltar que los resultados presentados en este estudio son en base a un diseño de etiqueta abierta, lo cual representa menor nivel de evidencia que el estudio doble-ciego en el que se reduce el riesgo de sesgo del observador o por el efecto placebo. Adicionalmente, no se reportó la significancia estadística para la mayoría de los desenlaces tanto primario como secundarios. Por lo tanto, la validez de estos resultados para su aplicación en la práctica clínica debe ser interpretada con precaución. Así, estos resultados no son concluyentes pero sugieren una eficacia y seguridad a largo plazo de Rifaximina alfa añadido a lactulosa que es congruente con los resultados del ECA de Bass et al 2010, en una población de pacientes similar a la de nuestra pregunta PICO de interés.



## V. DISCUSION



La encefalopatía hepática (EH) es una enfermedad que constituye una seria de anomalías neuropsiquiátricas observadas en pacientes con falla en la función hepática, causando toxicidad en el cerebro. En consecuencia estos pacientes pueden llegar a experimentar un estado mental muy alterado, edema cerebral severo y hernia del tronco encefálico. En la actualidad, el petitorio de EsSalud cuenta con la terapia estándar de tratamiento para EH, lactulosa, la cual es empleada como primera alternativa de elección. Rifaximina alfa es un tratamiento antimicrobiano aprobado por la FDA para la prevención secundaria de la EH sintomática. La pregunta PICO del presente Dictamen se enfocó en presentar evidencia que evalúe directamente el uso de Rifaximina alfa como terapia de segunda línea en pacientes no respondedores al uso de la primera línea de tratamiento lactulosa, incluida en el petitorio farmacológico de EsSalud.



Así, a la fecha (Octubre 2016), se encontraron dos GPC, dos ETS, un ECA fase 3 de buena calidad metodológica y un ensayo clínico de etiqueta abierta que sustentan la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa en pacientes con episodios de EH recurrentes. Tanto las GPC como las ETS, apoyan sus recomendaciones principalmente sobre los resultados del ECA fase 3 mencionado de Bass et al 2010, el cual fue un estudio de superioridad que mostró la superioridad de Rifaximina alfa sobre placebo para los desenlaces de eficacia primarios y secundarios. El estudio no encontró diferencias entre ambos grupos en términos de seguridad. Sin embargo, es importante resaltar que los resultados del estudio de Bass et al. 2010 constituyen evidencia indirecta para nuestra pregunta PICO, ya que los participantes del ECA recibieron lactulosa concomitantemente al tratamiento con Rifaximina alfa o placebo. Tal como lo mencionan las GPC encontradas, no se ha evaluado la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa como monoterapia.



Al analizar individualmente la metodología del diseño y los resultados de Bass et al 2010, se concluye que en un estudio de buena calidad metodológica Rifaximina alfa es superior a placebo reduciendo en un 58% el riesgo relativo de recurrencia de episodios de EH, y en un 50% la recurrencia de hospitalización por episodios de EH. En términos de seguridad Rifaximina alfa no es diferente que placebo. Es importante recordar que el 91% de los participantes recibieron lactulosa concomitantemente, por lo que la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa como monoterapia es incierta. A pesar de ser evidencia indirecta, la magnitud del efecto observado de Rifaximina alfa frente a placebo para los desenlaces de eficacia aporta suficiente evidencia como para sugerir que Rifaximina alfa pueda ser eficaz en la población de pacientes refractarios al tratamiento con lactulosa. A largo plazo, la seguridad de Rifaximina alfa y disminución de la tasa de re-hospitalización se ven reforzadas según el estudio cohorte de Mullen et al. 2014 cuyos resultados son congruentes con los datos presentados por Bass et al 2010.

Adicionalmente, Rifaximina alfa (un antimicrobiano) posee un mecanismo de acción diferente a lactulosa (un disacárido no-absorbible), lo cual abre la posibilidad que el paciente no respondedor a lactulosa responda favorablemente a Rifaximina alfa, a pesar que la evidencia científica encontrada es indirecta. A esta posibilidad, se añade el hecho que la terapia estándar con lactulosa no es bien tolerada al ser empleada a grandes dosis, tal como se menciona en la ETS de NICE. Por lo tanto, estos dos hechos, incrementan la importancia de contar con una alternativa de tratamiento a la terapia estándar como lo es Rifaximina alfa, al no existir otra opción en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Finalmente, debe enfatizar además que según la opinión de los expertos en gastroenterología mencionados en la autoría del presente Dictamen, el grupo de pacientes no respondedores a lactulosa que no reciban terapia alternativa sufrirían un deterioro en su calidad de vida por las limitaciones en las funciones cognitiva y psicomotriz a la que la EH conlleva. Asimismo, las descompensaciones recurrentes por EH involucran en ocasiones re-hospitalizaciones continuas, lo cual disminuyen la calidad de vida del paciente considerablemente.



## VI. CONCLUSIONES



- A la fecha, no se ha evaluado la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa como monoterapia ni en pacientes refractarios a lactulosa, por lo que la evidencia encontrada responde la pregunta PICO de manera indirecta. El ensayo clínico aleatorizado fase 3 de Bass et al. 2010 es un estudio de superioridad que mostró que la terapia con Rifaximina alfa reduce el riesgo relativo de recurrencia de episodios de EH en un 58% (HR 0.42; 95% CI 0.28 a 0.64;  $p < 0.001$ ) frente a placebo. Adicionalmente, la recurrencia de hospitalización por episodios de encefalopatía se redujo en un 50% para el grupo de Rifaximina alfa (HR 0.50; 95% CI 0.29 a 0.87;  $p = 0.001$ ) en relación al grupo placebo. El 91% de los participantes recibieron lactulosa concomitantemente al tratamiento con Rifaximina alfa o placebo durante toda la duración del estudio.



- Con respecto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentes fueron edema periférico, náuseas, diarreas, fatiga y mareos, más no se encontraron diferencias entre ambos grupos de comparación. A largo plazo, la seguridad de Rifaximina alfa y disminución de la tasa de re-hospitalización se ven reforzadas según el estudio cohorte de Mullen et al. 2014 cuyos resultados son congruentes con los datos presentados por Bass et al 2010.



- Actualmente no existe alternativa de tratamiento a lactulosa en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, por lo que es necesario contar con una alternativa de tratamiento para así evitar el deterioro de la calidad de vida del paciente, dadas las limitaciones en las funciones cognitiva y psicomotriz a la que la enfermedad conlleva.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de Rifaximina alfa en pacientes con encefalopatía hepática refractaria al uso de lactulosa. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de su fecha de publicación.





## VII. RECOMENDACIONES



Se recomienda que luego de usado el tratamiento con Rifaximina alfa el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI

Desenlaces clínicos a reporta por paciente

1. Reporte de recurrencia de episodios de encefalopatía hepática
2. Reporte de re-hospitalización según el caso
3. Evolución clínica según la escala de West Haven
4. Eventos adversos (i.e. efectos colaterales obstruyen la adherencia a lactulosa) durante el tratamiento con Rifaximina alfa



Dado que la evidencia indica que la eficacia y seguridad de Rifaximina alfa se ha observado principalmente con el uso concomitante de lactulosa, se recomienda continuar con el tratamiento con lactulosa, salvo en el caso de presentar intolerancia (definida en las condiciones de uso del Anexo 1).



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS



1. Bass, Nathan, y otros. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2010, Vol. 362, 12.
2. Ferenci, Peter. Hepatic encephalopathy in adults: Treatment. *UpToDate*. [En línea] <http://www.uptodate.com/contents/hepatic-encephalopathy-in-adults-treatment>.
3. MedlinePlus. *Encefalopatía hepática*. [En línea] Agosto de 2015. <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000302.htm>.
4. Idrovo, Victor. Encefalopatía Hepática. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2003, Vol. 18, págs. 163-167.
5. Clinica Universidad de Navarra. RIFAXIMINA ALFA (SPIRAXIN) . *Encefalopatía hepática*. [En línea] 2010. [Citado el: 3 de Julio de 2016.] [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/informes-genesis/Rifaximina\\_alfa%20\\_CUN\\_12\\_2010.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/informes-genesis/Rifaximina_alfa%20_CUN_12_2010.pdf).
6. Asociación Americana para el estudio de enfermedades del hígado (AASLD) . Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by AASLD and EASL. [En línea] 2014. [https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline\\_documents/hepaticencephenhanced.pdf](https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/hepaticencephenhanced.pdf).
7. Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH). CDEC Final Recommendation. *Rifaximin*. [En línea] 16 de Abril de 2015. [Citado el: 23 de Octubre de 2016.] [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0388\\_Zaxine-Apr-20-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0388_Zaxine-Apr-20-15.pdf).
8. National Institute for Health and Care Excellence. Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. [En línea] 25 de Marzo de 2015. [Citado el: 20 de Octubre de 2016.] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta337/resources/rifaximin-for-preventing-episodes-of-overt-hepatic-encephalopathy-82602552414661>.
9. Haute Auhtorité de la Santé. TIXTAR (rifaximine), anti-infectieux intestinal. [En línea] 18 de Noviembre de 2015. [Citado el: 25 de Octubre de 2016.] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2579407/fr/tixtar-rifaximine-anti-infectieux-intestinal](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2579407/fr/tixtar-rifaximine-anti-infectieux-intestinal).
10. Kamath, Kim y Kim, Ray W. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology*. 2007, Vol. 45, 3.



## ANEXO N°1: Condiciones de uso



El paciente a ser considerado para recibir Rifaximina alfa debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Paciente cirrótico con encefalopatía hepática, refractario o intolerante al uso de lactulosa vía oral
<b>Grupo etario</b>	Adultos mayores de 18 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	9 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	<p><b>Se debe acreditar con documentos de la Historia Clínica ambos criterios <u>1. y 2.</u> descritos a continuación:</b></p> <p><b>1.</b> Presentar el diagnóstico de cirrosis y encefalopatía hepática, lo cual se evidencia cumpliendo al menos dos de los siguientes criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia hepática compatible con cirrosis, y/o</li> <li>- Informe Laparoscópico de hígado nodular compatible con cirrosis, y/o</li> <li>- Criterios clínicos, bioquímicos, imagenológicos y/o endoscópicos compatibles con cirrosis (ej.: estigmas hepáticos visibles, hígado de bordes nodulares, esplenomegalia, signos de hipertensión portal en endoscopia), y/o</li> <li>- Métodos no invasivos de laboratorio como "fibrotest" y/o elastografía hepática, y/o</li> <li>- Alteraciones neurológicas y/o psiquiátricas que corresponden a los grados I a IV de la escala West Haven correspondiente al desarrollo de encefalopatía hepática en paciente diagnosticado con cirrosis previamente.</li> </ul>





		<p>2. El paciente debe ser refractario <u>o</u> intolerante a la lactulosa de primera línea, lo cual se evidencia en la Historia Clínica según las siguientes definiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Refractoriedad: definida como persistencia de la encefalopatía hepática según la valoración del estado mental de la EH en la escala de West Haven a pesar del tratamiento con lactulosa,</li><li>- Intolerancia: definida como eventos adversos que obstruyen la adherencia a lactulosa como diarreas, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, deshidratación o anafilaxia</li></ul>
<p>Presentar la siguiente información <b>ADICIONAL</b> debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	la	<p>1. Reporte de farmacia que acredite tratamientos recibidos para la cirrosis y encefalopatía hepática</p>
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	la	<p>Informe a ser enviado al término de la administración del tratamiento y semestral (Anexo 07), adjuntando la siguiente información clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>1. Reporte de recurrencia de episodios de encefalopatía hepática</li><li>2. Reporte de re-hospitalización según el caso</li><li>3. Evolución clínica según la escala de West Haven</li><li>4. Eventos adversos (i.e. efectos colaterales obstruyen la adherencia a lactulosa) durante el tratamiento con Rifaximina alfa</li></ul>