

ZAXINE^{MC} – Encéphalopathie hépatique

MARS 2017

Marque de commerce : Zaxine
Dénomination commune : Rifaximine
Fabricant : Lupin
Forme : Comprimé
Teneur : 550 mg

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue pour le paiement de la rifaximine. L'indication reconnue pour la rifaximine deviendrait la suivante :

- ◆ pour la prévention des récurrences d'encéphalopathie hépatique chez les personnes cirrhotiques pour qui le lactulose pris de façon optimale n'a pas permis de prévenir adéquatement la survenue d'épisodes manifestes.

À moins d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication, le lactulose doit être administré en concomitance.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La rifaximine est un antibiotique à large spectre très faiblement absorbé au niveau intestinal. Elle exerce une activité bactéricide sur la flore bactérienne productrice d'ammoniac, ce qui a pour effet d'en diminuer la production intestinale. Elle est indiquée « pour la réduction du risque de récurrence de l'encéphalopathie hépatique manifeste chez les patients âgés de 18 ans et plus ». Le lactulose est inscrit aux listes à la section des médicaments d'exception pour la prévention et le traitement de l'encéphalopathie hépatique. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue pour le paiement de Zaxine^{MC} à la suite de la demande reçue du fabricant. Ce dernier demande que l'exigence temporelle soit retirée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

BREF HISTORIQUE

Février 2015

[Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception :](#)

- ◆ pour la prévention des récurrences d'encéphalopathie hépatique manifeste chez les personnes cirrhotiques ayant souffert d'au moins 2 épisodes au cours des 6 derniers mois malgré un traitement optimal avec le lactulose.

À moins d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication, le lactulose doit être administré en concomitance.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluation antérieure

L'INESSS a apprécié les études de Bass (2010) et de Mullen (2014). Elles avaient permis de conclure que la rifaximine est supérieure au placebo pour la réduction du risque de récurrence des épisodes d'encéphalopathie hépatique (EH) manifeste et d'en reconnaître la valeur thérapeutique. Leurs résultats démontraient également que la rifaximine réduit le risque d'hospitalisations et concourt à améliorer la qualité de vie des patients souffrant d'épisodes répétés d'EH. Enfin, l'incidence d'effets indésirables du groupe traité par la rifaximine était similaire à celui du placebo dans l'étude principale (Bass).

L'indication reconnue pour le paiement avait été élaborée sur la base des critères d'inclusion de ces études. Les sujets de l'étude de Bass devaient être en rémission et avoir subi au moins 2 épisodes manifestes d'EH liés à l'insuffisance hépatique au cours des 6 mois précédant l'inclusion dans l'essai clinique. Tous les patients de l'étude de prolongation (Mullen) avaient subi au moins un épisode d'EH et 71,4 % d'entre eux en avaient subi au moins 2, et ce, au cours de l'année précédant l'inclusion.

Présente évaluation

Le fabricant demande de modifier l'indication reconnue afin de ne plus exiger que les 2 épisodes subis par le bénéficiaire soient survenus dans les 6 derniers mois. Cette demande est notamment réalisée en réponse aux préoccupations de cliniciens quant à son applicabilité en pratique clinique. En effet, malgré un traitement de lactulose aux doses maximales tolérées et la maîtrise des facteurs précipitants, certains patients ne peuvent pas recevoir la rifaximine, car l'intervalle entre les épisodes subis est supérieur à 6 mois ou indéterminé.

Les lignes directrices cliniques les plus récentes recommandent la rifaximine comme traitement d'appoint au lactulose pour la prévention des récurrences d'EH, et ce, après le deuxième épisode (Vilstrup 2014). Toutefois, aucune donnée clinique prospective ne permet de savoir si les résultats d'efficacité de la rifaximine observés chez des patients ayant subi 2 épisodes en 6 mois peuvent être extrapolés à des patients dont l'intervalle de temps entre les épisodes est plus important.

Le fabricant a notamment soumis des publications relatant les résultats d'études observationnelles basées sur l'analyse rétrospective de dossiers de patients (Neff 2006, Orr 2016). Ces dernières ont pour objectif d'évaluer les conséquences de l'ajout de la rifaximine au lactulose sur le nombre et la durée des hospitalisations ainsi que sur l'utilisation des ressources hospitalières. Elles concluent que l'utilisation de la rifaximine s'accompagne d'une réduction du nombre d'hospitalisations et des coûts des hospitalisations par rapport à

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

l'utilisation du lactulose seul. Ces bénéfices ont déjà été reconnus par l'INESSS lors de précédente évaluation. L'Institut ne modifie donc pas ses conclusions quant à la valeur thérapeutique de la rifaximine, qui est toujours reconnue.

Besoin de santé

Le lactulose est le traitement de première intention pour la prévention des récurrences d'EH. Lorsque son efficacité n'est pas optimale, des antibiotiques comme le métronidazole sont ajoutés à la thérapie. La rifaximine est le seul antibiotique approuvé pour la réduction du risque de survenue d'épisodes d'EH manifeste chez des patients cirrhotiques. Son usage permet d'éviter le recours à d'autres antibiotiques absorbés au niveau systémique, non approuvés pour cette indication et ne pouvant être utilisés de façon prolongée en raison de leur profil d'innocuité défavorable.

Certains patients ayant subi plusieurs épisodes dans un court délai ne peuvent pas accéder à la rifaximine, faute de pouvoir démontrer précisément que leurs épisodes sont survenus à moins de 6 mois d'intervalle. Or, un retard de prise en charge peut accroître le risque de séquelles neurologiques et noircir le pronostic de patients déjà fragilisés. Ainsi, une plus grande souplesse pour faire la démonstration de la temporalité de survenue des épisodes chez ces patients comblerait un besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un comprimé de rifaximine à la teneur de 550 mg est de 7,68 \$. Administré à raison d'un comprimé 2 fois par jour, ceci se traduit par un coût mensuel de 461 \$. À ce coût s'ajoute habituellement celui du lactulose, qui varie de 39 \$ à 78 \$ en fonction de la dose.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'évaluer les ratios différentiels de la rifaximine en ajout au lactulose, en comparaison avec l'utilisation de lactulose seul chez les patients cirrhotiques souffrant d'EH manifeste récurrente. Il s'agit du même modèle pharmacoéconomique que lors de la soumission initiale. Cette analyse repose entre autres sur des données d'efficacité et d'innocuité de l'étude de Bass.

Lors de son évaluation précédente, l'INESSS avait jugé que la rifaximine en ajout au lactulose satisfaisait aux critères économique et pharmacoéconomique. Toutefois, en l'absence de nouvelles données cliniques permettant de juger de l'efficacité de la rifaximine chez des patients dont l'intervalle entre les récurrences d'EH est supérieur à 6 mois, l'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité de la rifaximine chez cette population de patients.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Fardeau lié à l'encéphalopathie hépatique

L'incidence et la prévalence de la cirrhose et de la mortalité liées aux maladies du foie sont en constante augmentation au Canada. La survenue d'épisodes d'EH constitue la seconde cause d'hospitalisations chez les patients cirrhotiques et la cause la plus fréquente de réadmission hospitalière chez cette population (Volk 2012). La présence de troubles cognitifs ou d'un épisode d'EH est associée à une morbidité et une mortalité globale accrues par rapport à celles

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

des autres manifestations des maladies hépatiques (Rakoski 2012, Rahimi 2013). L'ensemble de ces éléments se traduit par une utilisation importante des ressources de santé. Par ailleurs, les ressources permettant de traiter les maladies du foie à un stade avancé ne suffisent pas toujours à répondre aux besoins.

Une proportion significative des patients hospitalisés pour un épisode d'EH est accueillie par des ressources intermédiaires ou des centres d'hébergement de soins de longue durée lors de leur congé de l'hôpital. Chez les patients aptes à retourner à leur domicile à la suite d'un épisode, la persistance de symptômes neurologiques est également fréquente. Ces derniers nuisent à la qualité de vie des patients ainsi qu'à celle de leurs proches aidants.

Applicabilité de l'indication reconnue actuelle

Les troubles de l'état de conscience font partie des manifestations les plus fréquentes de l'EH. Ainsi, l'accès aux professionnels de la santé ainsi que le soutien de l'entourage social ou familial sont des éléments clés pour le suivi de l'observance aux traitements et la reconnaissance des premières manifestations d'EH.

L'exigence temporelle stricte de l'indication reconnue actuelle s'oppose toutefois au caractère parfois fruste des signes cliniques, lequel, associé à la nature momentanée de l'évaluation clinique, complexifie l'identification et la documentation diligentes des épisodes. Ainsi, faute de pouvoir démontrer précisément qu'ils répondent aux critères cliniques de l'indication reconnue, certains patients voient leur accès à la rifaximine retardé. Or, l'EH peut évoluer dans des délais relativement courts et engager le pronostic vital de ces patients.

Par ailleurs, le risque de mauvais usage est considéré comme faible puisque les cliniciens n'ont recours à la rifaximine que chez les patients qui subissent des épisodes récurrents malgré la correction des facteurs précipitants et l'utilisation adéquate de lactulose, conformément aux plus récentes lignes directrices cliniques. Il incombe toutefois aux professionnels de la santé impliqués dans la prise en charge des patients subissant des récurrences d'EH de veiller à maximiser l'observance au lactulose avant de conclure à son insuffisance pour la prévention des récurrences.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire considérant la modification demandée de l'indication reconnue pour le paiement de la rifaximine. Il estime que :

- La prévalence de la cirrhose est établie à 0,0763 % au Canada.
- Parmi les personnes présentant cette condition, il est considéré que ■■■ % expérimentent des épisodes d'EH manifeste et que ■■■ % d'entre elles sont actuellement traitées avec ■■■■.
- Dans le scénario sans modification de l'indication reconnue, il est anticipé que les parts de marché détenues par la rifaximine seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des trois prochaines années.
- Pour le scénario qui considère la modification de l'indication de paiement, les parts de marché seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ %. Cela se traduit par une ■■■■ annuelle de ■■■ % des parts de marché de la rifaximine.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire de la modification de l'indication reconnue de Zaxine^{MC} à la Liste des médicaments

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Nombre de personnes ^b	█	█	█	█
INESSS ^d	RAMQ	291 696 \$	691 692 \$	871 395 \$	1 854 783 \$
	Nombre de personnes ^e	95	130	154	154 ^c
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	RAMQ	291 696 \$	691 692 \$	871 395 \$	1 854 783 \$
INESSS ^d	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^f			1 391 087 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^g			2 318 478 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Calcul incluant tous les patients admissibles au traitement.
- c Ce nombre total est basé sur l'hypothèse qu'un même patient peut être traité, donc comptabilisé, à chacune des 3 années.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Calcul n'incluant que les patients devenant admissibles au traitement par la modification de l'indication reconnue.
- f Croissance du marché 25 % moins élevée que dans le scénario de base.
- g Croissance du marché 25 % plus élevée que dans le scénario de base.

L'INESSS utilise une autre approche que celle préconisée par le fabricant. En effet, selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} décembre 2015 au 30 novembre 2016, 901 et 214 personnes assurées recevaient respectivement du lactulose ou de la rifaximine pour la prévention ou le traitement de l'EH. Considérant les durées de thérapie, près de 55 % de celles recevant le lactulose l'utiliseraient pour la prévention de l'EH. Finalement, parmi ces sujets, seuls ceux ayant souffert d'au moins 2 épisodes d'EH sont ciblés pour le traitement à la rifaximine. Les postulats suivants sont émis pour le scénario de statu quo :

- Selon les statistiques de facturation, près de 15 % des patients admissibles au lactulose pour la prévention des récives d'EH recevraient plutôt la rifaximine seule.
- Pour la deuxième intention, soit en ajout au lactulose chez des personnes n'ayant pas reçu de métronidazole, la rifaximine détiendrait près de 55 % des parts de marché à la troisième année.
- Pour la troisième intention, soit en ajout au lactulose chez des personnes qui ont fait l'essai du métronidazole, la rifaximine irait chercher près de 55 % des parts de marché de ce dernier à la troisième année.

Pour le scénario avec modification de l'indication reconnue, l'INESSS applique l'hypothèse du fabricant selon laquelle une █ % serait attendue annuellement. Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 1,9 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant la modification de l'indication de paiement de la rifaximine.

En conclusion, l'INESSS accorde une valeur importante au lourd fardeau qu'imposent les épisodes d'EH aux patients, à leur entourage ainsi qu'au système de santé dans son ensemble. Il juge que l'importance de ce dernier est telle qu'elle pallie l'impossibilité de statuer sur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'efficacité de la rifaximine administrée à des patients dont l'intervalle entre les épisodes est supérieur à 6 mois.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Zaxine^{MC} afin de mieux représenter la pratique actuelle. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Aucune donnée ne permet de savoir si les résultats d'efficacité de la rifaximine observés chez des patients ayant subi 2 épisodes en 6 mois peuvent être extrapolés à des patients dont l'intervalle de temps entre les épisodes est plus important.
- Le profil d'innocuité de la rifaximine est acceptable. L'incidence d'effets indésirables était similaire à celui du placebo dans l'étude principale évaluée.
- Certains patients ayant souffert de plusieurs épisodes dans un court délai subissent un retard de prise en charge faute de pouvoir démontrer précisément qu'ils répondent à l'exigence temporelle de l'indication reconnue actuelle. Une plus grande souplesse pour faire la démonstration de la temporalité de survenue des épisodes chez ces patients comblerait un besoin de santé.
- L'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité de la rifaximine chez des patients dont l'intervalle entre les épisodes d'EH est supérieur à 6 mois.
- La modification de l'indication de paiement de la rifaximine engendrerait des coûts additionnels de 1,9 M\$ au budget de la RAMQ.
- Le risque de mauvais usage de la rifaximine est considéré comme faible puisque les cliniciens y recourent conformément aux plus récentes lignes directrices cliniques.
- L'INESSS juge que le lourd fardeau qu'imposent les épisodes d'EH aux patients, à leur entourage ainsi qu'au système de santé dans son ensemble est tel qu'il pallie l'incertitude de l'efficacité de ce produit chez des patients dont l'intervalle entre les épisodes d'EH est supérieur à 6 mois.
-

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et coll.** Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010 Mar 25;362(12):1071-81.
- **Mullen KD, Sanyal A, Bass NM, et coll.** 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.
- **Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, et coll.** Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2006;38(10):3552-5.
- **Orr JG, Currie CJ, Berni E, et coll.** The impact on hospital resource utilisation of treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin- α . *Liver Int* 2016;36(9):1295-303.
- **Rahimi RS, Elliott AC, Rockey DC.** Altered mental status in cirrhosis: etiologies and outcomes. *J InvestigMed.* 2013;61(4):695–700.
- **Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD et coll.** Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology.* 2012;55(1):184-91.
- **Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et coll.** 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;60(2):715-35.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Volk ML, Tocco RS, Bazick J et coll.** Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. Am J Gastroenterol 2012;107(2):247-52.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).