

## ZAXINE<sup>MC</sup> – Encéphalopathie hépatique

FÉVRIER 2015

**Marque de commerce :** Zaxine

**Dénomination commune :** Rifaximine

**Fabricant :** Salix

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 550 mg

### Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

---

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La rifaximine est un antibiotique à large spectre très faiblement absorbé au niveau intestinal. Elle a une activité bactéricide sur la flore bactérienne productrice d'ammoniac et réduit ainsi la production intestinale d'ammoniac. 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 de la première évaluation de la rifaximine par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

L'encéphalopathie hépatique (EH) est un syndrome neuropsychiatrique grave, complexe et le plus souvent épisodique associé à l'insuffisance hépatique. Elle affecterait 30 % à 40 % des patients cirrhotiques et se manifeste, à des degrés divers, par une altération du comportement et des fonctions cognitives ainsi que par des changements dans l'état de conscience pouvant aller jusqu'au coma. La physiopathologie de l'EH n'est pas complètement élucidée, mais l'inflammation et une élévation des concentrations sériques d'ammoniac joueraient un rôle dans la survenue d'épisodes. Bien que de nombreux facteurs puissent précipiter un épisode d'EH, sa survenue peut être liée à l'évolution de la maladie hépatique sous-jacente. Les épisodes s'accompagnent d'un lourd fardeau de morbidité et de mortalité chez les patients cirrhotiques.

Le diagnostic d'EH repose sur une évaluation semi-quantitative du statut mental (critères de West-Haven ou score Conn) et des fonctions neuromotrices (niveau d'astérisis). La survie des patients cirrhotiques souffrant d'EH manifeste est d'environ 40 % à 1 an et de 20 % à 3 ans. La transplantation hépatique est la seule intervention pouvant traiter l'EH associée à la cirrhose. La prise en charge des patients atteints d'EH repose sur la reconnaissance et la correction des facteurs pouvant précipiter un épisode. Lorsqu'aucun facteur précipitant n'est identifié, le traitement vise à réduire l'absorption et la production d'ammoniac au niveau intestinal. Pour prévenir les récurrences d'EH, les cliniciens ont actuellement recours au lactulose et au métronidazole, un antibiotique non approuvé par Santé Canada pour cette indication. Le profil d'innocuité de ces produits ou le risque de résistance bactérienne peuvent cependant limiter leur usage à long terme.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Bass (2010), de Mullen (2014) et de Sanyal (2011) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Bass est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé et à double insu d'une durée de 6 mois. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la rifaximine administrée à raison de 550 mg 2 fois par jour chez 299 patients atteints d'EH manifeste récurrente par rapport à celles d'un placebo. Les sujets devaient être en rémission et avoir subi au moins 2 épisodes d'EH manifestes liés à l'insuffisance hépatique (objectivés par un score Conn égal ou supérieur à 2) au cours des 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude. La présence de facteurs pouvant précipiter un épisode d'EH constituait un critère d'exclusion. Le paramètre principal évalué est le délai de survenue du premier épisode d'EH manifeste. L'utilisation de lactulose était permise. Les principaux résultats à 6 mois sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats de l'étude de Bass (2010) selon l'analyse en intention de traiter

Paramètre d'évaluation	Rifaximine n = 140	Placebo n = 159	RRI (IC95 %) <sup>a</sup> ou valeur p
Proportion de patients ayant eu un épisode d'EH au cours de l'étude <sup>b</sup>	22,1 %	45,9 %	0,42 (0,28 à 0,64); p < 0,001
Durée de traitement moyenne (en jours) <sup>c</sup>	130,3 ± 56,5	105,7 ± 62,7	s.o.
Proportion de patients ayant eu une hospitalisation liée à l'EH	13,6 %	22,6 %	0,50 (0,29 à 0,87; p = 0,01)
Taux d'hospitalisations toutes causes confondues (patient-année)	■	■	s.o.
Taux d'hospitalisations liées à l'EH (patient-année)	■ (13,6 %)	■ (22,6 %)	p < 0,001

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Un épisode est défini comme l'atteinte d'un score Conn  $\geq 2$  ou d'une augmentation d'une unité du score Conn et du niveau d'astérisis. Le score Conn, ou critères de West-Haven, constitue une mesure validée pour évaluer le niveau d'altération du statut mental (score de 0 [pas d'altération] à 4 [coma]). Le niveau d'astérisis évalue les symptômes neuromoteurs liés à l'EH manifeste.

c Le devis de l'étude prévoit que les sujets sont exclus de l'étude au moment de la survenue du premier épisode d'EH.

EH : Encéphalopathie hépatique

s.o. Sans objet

Les résultats des analyses de sensibilité prévues *a priori* tenant compte de plusieurs variables et co-morbidités démontrent que l'ampleur de l'effet observé sur la réduction du risque de survenue d'un épisode est semblable à celle de la population totale de l'étude, quel que soit le sous-groupe évalué. Toutefois, la réduction du risque de récurrence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'atteint pas le seuil de signification statistique. La faible représentation de ce groupe de patients (9 % des sujets de l'étude) pourrait expliquer ce résultat. L'incidence d'effets indésirables est similaire dans les groupes rifaximine et placebo. Les plus fréquents dans le groupe rifaximine sont les nausées, la fatigue, les étourdissements, les œdèmes périphériques et les ascites.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec. Une grande proportion des sujets de chacun des groupes recevaient une dose optimale de lactulose de façon concomitante (91 %). Cette étude permet

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de conclure à la supériorité de la rifaximine par rapport au placebo pour la réduction du risque de récurrences d'EH manifeste et pour la réduction des hospitalisations liées à l'EH au cours d'un traitement de 6 mois. Ses résultats démontrent que la rifaximine présente un profil d'innocuité acceptable.

L'étude de prolongation de Mullen est un essai multicentrique et à devis ouvert d'une durée de 24 mois évaluant l'innocuité de la rifaximine administrée à raison de 550 mg 2 fois par jour chez 322 sujets cirrhotiques atteints d'EH. Parmi eux, 152 sujets avaient participé à l'étude pivot (70 avaient reçu la rifaximine et 82 le placebo) et 170 étaient de nouveaux sujets. Tous les patients inclus avaient eu au moins 1 épisode d'EH documenté par un score Conn supérieur ou égal à 2 au cours de la précédente année; 71,4 % d'entre eux en avaient subi au moins 2. Les patients n'avaient pas à être en rémission lors de l'inclusion. Le devis permettait de poursuivre le traitement lors de la survenue d'épisodes d'EH au cours de l'étude.

Les résultats de cette étude confirment le caractère acceptable du profil d'innocuité de la rifaximine. De plus, ils permettent de croire à un maintien de l'efficacité de la rifaximine à long terme pour la réduction du risque de récurrences et d'hospitalisations. Toutefois, ces données ne permettent pas d'apprécier l'effet du traitement sur la réduction de la mortalité associée à l'EH. L'émergence possible de résistance aux antibiotiques engendrée par l'utilisation à long terme de la rifaximine n'a pas non plus été évaluée dans cette étude. Cependant, la faible incidence d'infections à *Clostridium difficile* observée est rassurante.

La publication de Sanyal rapporte les données de qualité de vie recueillies au cours de l'étude principale. La qualité de vie est mesurée à l'aide du *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ). Les données ont été colligées auprès des 219 patients pour qui le questionnaire a été validé dans leur langue. Une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la qualité de vie des patients traités par la rifaximine par rapport à ceux ayant reçu le placebo a été observée dans chacun des 6 domaines évalués, soit les symptômes abdominaux, la fatigue, les symptômes systémiques, l'activité, la fonction émotionnelle et l'inquiétude.

### **Besoin de santé**

La rifaximine pourrait permettre de réduire la survenue d'épisodes d'EH manifeste chez des patients cirrhotiques à risque. Le lactulose est actuellement le seul traitement approuvé pour cette indication, mais l'observance des patients n'est pas toujours optimale en raison de son goût sucré très prononcé et des effets indésirables digestifs importants qu'il cause. Le métronidazole est également utilisé en pratique, hors indication, mais son usage prolongé n'est pas recommandé en raison de sa toxicité otique et rénale de même que du risque de neuropathie périphérique.

**En somme**, les données cliniques évaluées permettent de conclure que la rifaximine est supérieure au placebo pour la réduction du risque de récurrence d'EH manifeste et du risque d'hospitalisations ainsi que pour l'amélioration de la qualité de vie chez des patients cirrhotiques subissant des épisodes répétés. Les données disponibles démontrent que le profil d'innocuité de la rifaximine est acceptable. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la rifaximine pour cet usage.

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 à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

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

Le coût de traitement mensuel de la rifaximine, administrée à raison de 2 comprimés de 550 mg 2 fois par jour, est de ■■■ \$. Ce coût s'ajoute habituellement à celui du lactulose qui varie de 39 \$ à 78 \$ par mois.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif de déterminer le ratio différentiel de la rifaximine en ajout au lactulose comparativement au lactulose seul chez les patients cirrhotiques souffrant d'EH manifeste récurrente. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon 3 états de santé distincts : rémission, EH manifeste avec ou sans hospitalisation et décès;
- un horizon temporel de 10 ans;
- des données d'efficacité provenant notamment de l'essai clinique de Bass;
- des valeurs d'utilité qui découlent de la documentation scientifique, obtenues à l'aide de la technique d'arbitrage temporel (*time trade off*);
- une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs des traitements, des hospitalisations et du suivi des patients, ainsi que les coûts indirects de perte de productivité.

### Ratios coût-utilité différentiels de la rifaximine en ajout au lactulose comparativement au lactulose seul pour la prévention des récurrences d'encéphalopathie hépatique manifeste chez des personnes cirrhotiques

Comparativement au lactulose		
Fabricant		
Perspective	Sociétale	Ministère de la santé
Coût différentiel <sup>a</sup>	■■■ \$	■■■ \$
QALY différentiel gagné <sup>a</sup>	■■■	■■■
Ratios coût-utilité différentiels	■■■ \$/QALY gagné <sup>a</sup> ■■■ \$/QALY gagné <sup>b</sup>	■■■ \$/QALY gagné <sup>a</sup>
Analyses de sensibilité déterministes <sup>a</sup> (perspective sociétale)	■■■ \$/QALY gagné à ■■■ \$/QALY gagné	
INESSS – Perspective sociétale		
Ratios coût-utilité différentiels <sup>b</sup>	Dominant <sup>c</sup> à 39 224 \$/QALY gagné	

a Scénario de base du fabricant, avec des cycles mensuels

b Scénario alternatif, avec des cycles hebdomadaires

c Stratégie plus efficace et moins coûteuse

Selon l'INESSS, l'étude pharmacoéconomique est de bonne qualité. Toutefois, des incertitudes et des limites inhérentes à la modélisation ainsi qu'à certains éléments cliniques clés de l'analyse sont soulevées.

- Le modèle considère que le risque d'EH demeure constant dans le temps, peu importe le nombre d'épisodes subis précédemment. Or, selon l'expérience clinique, il existe un risque accru de subir un épisode d'EH chez les patients en ayant subi un premier et le risque est supérieur pour les patients en ayant subi plus d'un. L'impact possible de l'hypothèse d'un risque croissant sur le ratio demeure cependant indéterminé.
- Pour l'état de rémission, le fabricant a retenu une perte de productivité de 40 %, ce qui signifie que les tous patients ne travailleraient pas 40 % des 35 h d'une semaine de travail régulière. Toutefois, de l'avis des experts consultés, bien qu'il existe une importante variabilité entre les personnes, ce pourcentage semble sous-estimé pour la population de

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 à 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'étude de Bass. La réalisation d'une analyse de sensibilité à partir du scénario alternatif du fabricant démontre que, lorsque la perte de productivité est augmentée à 60 %, les ratios s'élèvent d'environ 14 000 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité.

Par ailleurs, l'hypothèse du fabricant supposant une réduction du taux de mortalité, de la durée des hospitalisations et des épisodes d'EH n'est pas retenue en raison de l'absence de données cliniques comparatives démontrant de tels bénéfices chez la population cible. L'exclusion de ces avantages résulte en un scénario où la rifaximine en ajout au lactulose devient une stratégie plus efficace et moins coûteuse que le lactulose seul. Ceci est dû notamment à l'élimination des coûts encourus par la perte de productivité des patients traités par la rifaximine dont la durée de vie était considérée comme plus longue dans le scénario de base.

**En conclusion**, malgré l'inclusion d'une fréquence constante des épisodes d'EH, les résultats des analyses de sensibilité additionnelles demandées au fabricant permettent de conclure que la rifaximine en ajout au lactulose satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

#### **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)**

Les symptômes d'EH manifeste peuvent être particulièrement débilants. Ils peuvent conduire à une perte d'autonomie, à des hospitalisations ainsi qu'à une altération importante de la qualité de vie des patients et de leur entourage. En effet, les aidants naturels doivent prodiguer des soins au patient n'étant pas institutionnalisé, l'assister et lui accorder une attention permanente. Une réduction des épisodes et des hospitalisations pourrait donc avoir des conséquences positives sur la qualité de vie de l'entourage direct des patients atteints d'EH.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant repose sur des données épidémiologiques. La prévalence de la cirrhose est établie à 0,0763 %. Parmi les personnes présentant cette condition, il est estimé que █ % expérimentent des épisodes d'EH manifeste et que █ % d'entre elles sont actuellement traitées avec le █. Au cours des trois premières années suivant l'inscription de la rifaximine, le fabricant prévoit que █ %, █ % et █ % des patients recevraient ce traitement en concomitance avec le lactulose. De plus, il évalue que █ % des patients recevraient la rifaximine en monothérapie chaque année. Ainsi, un total de █ patients seraient traités avec la rifaximine.

#### **Impact budgétaire net de l'inscription de Zaxine<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments**

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS <sup>b</sup>	RAMQ	341 887 \$	957 676 \$	1 696 333 \$	2 995 896 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			2 285 637 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			6 007 166 \$

a Les estimations incluent les services professionnels du pharmacien, la marge bénéficiaire du grossiste et tiennent compte de la franchise et de la coassurance.

b Les estimations incluent les services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, les estimations du fabricant sont surévaluées. En effet, en se basant sur les statistiques de facturation de la RAMQ, au cours de la période allant du 1<sup>er</sup> août 2013 au 31 juillet 2014, 685 personnes assurées recevaient du lactulose pour la prévention ou le traitement de l'EH. Considérant les durées de thérapie, près de 50 % d'entre elles recevraient le lactulose pour l'indication demandée. Finalement, parmi ces sujets, seuls ceux ayant souffert d'au moins 2 épisodes d'EH au cours des 6 derniers mois sont ciblés pour le traitement à la rifaximine. Les postulats suivants sont émis :

- Pour la deuxième intention de traitement, soit en ajout au lactulose chez des personnes n'ayant pas reçu de métronidazole, la rifaximine détiendrait près de 50 % des parts de marché la troisième année.
- Pour la troisième intention, soit en ajout au lactulose chez des personnes qui font l'essai du métronidazole, la rifaximine irait chercher près de 50 % des parts de marché de ce dernier.
- Une croissance du marché est anticipée; l'ampleur de celle-ci se base sur l'étude de Bass alors que près de 10 % des sujets ne recevaient pas de lactulose malgré leur éligibilité au traitement. Il est estimé que la quasi-totalité de ces nouveaux sujets recevraient la rifaximine en monothérapie.

En fonction de ces hypothèses, il est estimé que 76, 136 et 240 personnes recevraient un traitement avec la rifaximine pour la prévention des récurrences d'EH au cours des trois premières années suivant son inscription. Cela résulterait en des coûts additionnels d'environ 3 M\$ sur le budget de la RAMQ. Des analyses de sensibilité dans lesquelles une croissance du marché moins importante ou une population initiale plus élevée ont été menées. Il en ressort que les coûts ajoutés au budget de la RAMQ pourraient varier entre 2,3 M\$ et 6 M\$.

## RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La rifaximine a une efficacité supérieure au placebo quant à la réduction du risque de survenue d'épisodes d'EH et d'hospitalisations.
- Son profil d'innocuité est acceptable.
- La faible incidence d'infections à *Clostridium difficile* observée rassure quant au risque de développement de résistance aux antibiotiques.
- Du point de vue pharmacoéconomique, dans la majorité des scénarios étudiés, la rifaximine en ajout au lactulose représente une stratégie qui est plus efficace et moins chère que le lactulose seul pour les patients souffrants d'EH manifeste récurrente. Les diverses analyses de sensibilité réalisées confirment que le produit satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.
- L'inscription de la rifaximine à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pourrait générer des coûts additionnels d'environ 3 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les trois prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Zaxine<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. De plus, il recommande que son inscription soit précédée d'une étoile (★) pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais. L'indication reconnue serait la suivante :

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- ◆ 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.

#### 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.
- **Sanyal A., Younossi ZM, Bass NM.** Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2011 Oct;34(8):853-61.

*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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).