



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments

Sommaire

Juillet 2015

Médicament	Rifaximine (Zaxine) (comprimés de 550 mg)
Indication	Pour la réduction du risque de récurrence de l'encéphalopathie hépatique (EH) manifeste chez les patients ≥ 18 ans.
Demande d'inscription	Pour les patients ne réussissant pas à obtenir un contrôle adéquat de la maladie, c'est-à-dire à maîtriser la réapparition de l'EH avec la seule utilisation du lactulose, ou pour les patients à risque d'EH récurrente et qui présentent une intolérance au lactulose.
Fabricant(s)	Salix Pharmaceuticals Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication de diverses formes d'hépatopathie, notamment, la cirrhose. Il n'existe aucune donnée sur la prévalence de la cirrhose au Canada¹. Les données du fabricant citées estiment la prévalence de la cirrhose aux États-Unis à environ 800 000 à 1 million. L'EH semble résulter de l'accumulation de substances toxiques, comme l'ammoniaque, qui sont normalement éliminées par le foie. Cette maladie est caractérisée par des déficits neuropsychologiques qui peuvent aller de la détérioration des performances cognitives accompagnée d'anxiété à la désorientation et à des modifications de la personnalité, à de la stupeur, à de la confusion, et finalement, au coma et à la mort. L'un des signes typiques de l'EH est l'astérisis, secousses musculaires brusques de la main. L'EH manifeste est définie selon la gravité du déficit fonctionnel de l'état mental et neuromoteur (c.-à-d., l'astérisis). Parmi les complications fréquentes de la cirrhose, on estime que l'EH manifeste survient chez 28 % à 43 % des patients, soit en seconde position seulement après l'ascite. L'EH est responsable d'un tiers à la moitié des hospitalisations liées à la cirrhose². L'EH s'observe aussi chez 10 à 50 % des patients ayant subi une dérivation transjugulaire intrahépatique porto-systémique (TIPS)³.

L'approche la plus courante pour la prévention de l'EH manifeste est l'administration de lactulose. Le lactulose est un disaccharide qui n'est pas absorbé, mais reste dans le tube digestif et est métabolisé par les bactéries intestinales en composés acides qui modifient suffisamment l'équilibre du pH du côlon pour faciliter l'excrétion de l'ammoniaque. Les principales limites du lactulose résident dans son goût désagréable et ses effets gastro-intestinaux (GI) indésirables, en particulier la diarrhée.

La rifaximine, antibiotique à large spectre administré par voie orale, appartient à la classe de la rifamycine laquelle agit contre les entérobactéries Gram positives, Gram négatives, aérobies et anaérobies, et est doté d'une faible absorption (< 1 %) par le tractus gastro-intestinal. Le principe majeur de l'utilisation de la rifaximine est l'élimination de la bactérie intestinale responsable de la production des toxines à l'origine de l'EH. La rifaximine se présente sous forme de comprimés de 550 mg administrés par voie orale deux fois par jour.

Indication évaluée
Pour la réduction du risque de récurrence de l'encéphalopathie hépatique (EH) manifeste chez les patients ≥ 18 ans.
Liste des critères demandés par le commanditaire
Pour les patients ne réussissant pas à obtenir un contrôle adéquat de la maladie, c'est-à-dire à maîtriser la réapparition de l'EH avec la seule utilisation du lactulose, ou pour les patients à risque d'EH récurrente et qui présentent une intolérance au lactulose.

L'objectif du présent rapport était d'effectuer un examen systématique des effets bénéfiques et nuisibles de la rifaximine dans la réduction du risque de récurrence de l'EH manifeste chez les patients ≥ 18 ans à risque d'EH récurrente malgré l'utilisation du lactulose, ou qui présentent une intolérance au lactulose.

Données et résultats

Études incluses

Deux essais contrôlés randomisés (ECR) à double insu (DI) ont satisfait aux critères d'inclusion pour le présent examen. Les deux essais ont comparé la rifaximine à raison de 550 mg deux fois par jour à un placebo. L'étude 3001 (N = 299), un essai pivot multinational de phase 3 commandité par le fabricant, a inscrit des patients ayant eu au moins deux épisodes d'EH manifeste au cours des six mois précédant la randomisation et qui étaient en rémission à l'amorce de l'étude. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport d'environ 1 : 1 et ont reçu soit la rifaximine soit un placebo pendant six mois. La plupart des patients (> 90 %) prenaient déjà du lactulose et ont continué à le prendre tout au long de l'étude. Une autre étude, une étude unicentrique publiée et menée au Pakistan par Ali et coll. (N = 126)⁴, ne semble pas avoir été retenue par le fabricant de la rifaximine, et ses méthodes et résultats n'ont été que peu cités. En conséquence, l'étude 3001 est celle qui a fait l'objet du présent examen. Le délai d'apparition d'un premier épisode aigu d'EH manifeste représentait le résultat primaire dans l'étude 3001 et était défini par des variations dans deux instruments de notation des symptômes utilisés en EH : soit une augmentation (aggravation) du score Conn (échelle en 5 points qui évalue les fonctions neurocognitives) à une note ≥ 2 soit une augmentation (aggravation) d'une note à la fois dans le score Conn et le score d'astérixis chez les patients ayant au départ un score Conn de 0. Les résultats secondaires clés dans l'étude 3001 incluent le délai d'hospitalisation associée à l'EH, le délai d'augmentation du score Conn, le délai d'augmentation de la note d'astérixis et la variance moyenne des valeurs de départ dans le domaine de la fatigue du Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), un instrument portant sur la qualité de vie liée à la santé et adapté selon la maladie concernée.

D'après l'expertise clinique et les critères d'inscription demandés par le fabricant, la rifaximine doit être utilisée en combinaison avec le lactulose chez les patients ayant un contrôle inadéquat de l'EH malgré des doses optimales de lactulose utilisé seul ou en monothérapie chez les patients présentant une intolérance au lactulose. Cependant, l'étude 3001 n'a pas expressément inscrit de patients intolérants au lactulose. Étant donné que plus de 90 % des patients ont reçu le lactulose au cours de l'étude, la possibilité de généraliser les résultats aux patients recevant la rifaximine en monothérapie est incertaine. Par ailleurs, on ignore dans quelle mesure des tentatives d'optimisation de la dose de lactulose ont été faites pour maximiser l'efficacité tout en maintenant un degré de tolérance acceptable chez les patients utilisant ce médicament à l'amorce de l'étude. L'étude par Ali et coll. comportait de nombreux enjeux quant à la méthodologie et au signalement, ce qui limitait considérablement l'interprétation des résultats. Par ailleurs, le lieu où elle s'est déroulée (Pakistan) risque de limiter sa généralisation à la pratique clinique canadienne.

Efficacité

Le résultat primaire de l'étude 3001 était le délai du premier épisode aigu de l'EH manifeste. La rifaximine s'est montrée statistiquement significativement supérieure au placebo dans ce domaine, avec un rapport de risque [RR] de 0,421 (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,276 à 0,641, $P < 0,0001$). Des analyses de sensibilité ont révélé des résultats similaires, à l'exclusion des patients qui avaient reçu des médicaments concomitants autres que le lactulose comme prévention de l'EH et des patients présentant des comorbidités importantes pouvant accroître le risque de développer une EH manifeste. Une analyse des sous-groupes a été réalisée en comparant des patients, précédemment traités avec et sans lactulose, bien que les résultats n'aient pas abouti en raison du nombre limité de patients n'ayant pas reçu de lactulose. Il n'y a aucune donnée permettant de dire s'il existe des différences dans la sévérité ou la durée des épisodes d'EH entre le groupe recevant la rifaximine et celui recevant le placebo. Des améliorations des scores Conn ont été observées chez un nombre élevé de patients traités

par la rifaximine par rapport aux patients traités par placebo, et cette différence était statistiquement significative. Cependant, on n'a constaté aucune différence significative dans les notes d'astérisis entre le groupe recevant le placebo et celui recevant la rifaximine. La rifaximine était supérieure au placebo en ce qui concerne les hospitalisations liées à l'EH, avec un RR de 0,500 (IC à 95 %, 0,287 à 0,873). Toutefois, ni la durée d'hospitalisation ni les hospitalisations toutes causes confondues n'ont été signalées. À la fin de la période de traitement à double insu de six mois, une proportion semblable de patients dans le groupe traité par la rifaximine et celui traité par placebo sont décédés (7 % dans chaque groupe).

Les commentaires reçus des groupes de patients par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS pour les besoins de cette demande indiquent que les répercussions de l'EH manifeste sur la qualité de vie représentent une préoccupation majeure chez les patients. À la fin de l'étude 3001 et d'après les résultats du CLDQ, on ne relève aucune amélioration de la qualité de vie dans le domaine de la fatigue à la suite de l'administration de la rifaximine par rapport au placebo, bien que selon le plan d'analyse hiérarchique du fabricant, l'examen avait seulement été entrepris à titre exploratoire. De même, aucune amélioration des autres domaines du CLDQ n'a été observée à la suite de la prise de la rifaximine par rapport au placebo. Cependant, une nouvelle analyse longitudinale post hoc des données du CLDQ a révélé que la rifaximine était associée à des améliorations statistiquement significatives de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) comparativement au placebo. Il est à noter que le CLDQ n'a pas été utilisé durant les épisodes d'EH manifeste, étant donné que l'incapacité des patients était jugée trop sévère pour leur permettre de remplir le questionnaire à ces moments-là. Cela signifie que toute amélioration de la qualité de vie en raison de la réduction du risque d'EH manifeste dans le groupe traité par la rifaximine n'a pas été enregistrée. Par ailleurs, les résultats du questionnaire sur la santé simplifié en 36-points (SF-36) ont été signalés, mais ces derniers étaient jugés exploratoires et aucune analyse statistique n'a été fournie.

Ali et coll. ont signalé que 16 patients du groupe recevant la rifaximine et 14 patients du groupe recevant le placebo ont subi un épisode d'EH manifeste. Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement n'a été observée. De même, il y n'avait aucune différence apparente dans le taux de mortalité entre les groupes de traitement.

Effets néfastes

Au cours de l'étude 3001, des proportions similaires de patients dans les groupes recevant la rifaximine et le placebo (80 % chacun) ont subi des événements indésirables (EI) avant la fin de la période de traitement à double insu de six mois. La diarrhée est survenue chez 11 % des patients traités par rifaximine et chez 13 % des patients du groupe placebo. Par conséquent, l'ajout de la rifaximine au lactulose ne semble pas augmenter le risque de diarrhée, comparativement au lactulose administré seul. Les autres effets néfastes notables subis par 1 % à 3 % des patients comprennent la péritonite bactérienne, la pneumonie et l'hémorragie gastro-intestinale. Des événements indésirables graves (EIG) ont été signalés chez 36 % des patients traités par la rifaximine et chez 40 % des patients traités par placebo. Les EIG les plus fréquents ont été l'ascite (3 % dans chaque groupe) et la cirrhose hépatique (2 % des patients traités par la rifaximine et 4 % des patients traités par placebo). La proportion des abandons pour cause d'événements indésirables (ACEI) est de 21 % dans le groupe traité par la rifaximine et de 28 % dans le groupe traité par placebo. La raison la plus couramment invoquée est l'EH (signalée par 10 % des patients traités par la rifaximine et 19 % des patients traités par placebo).

La résistance antimicrobienne demeure une préoccupation potentielle lorsqu'un traitement antibiotique à long terme est envisagé. Selon le fabricant, la résistance à la rifaximine n'est pas médiée par les plasmides, lesquels peuvent facilement se transmettre d'un organisme à un autre. Par conséquent, il est possible que la barrière de résistance soit supérieure avec d'autres antibiotiques utilisés pour la prophylaxie de l'EH. La résistance n'était pas spécifiquement indiquée comme résultat dans l'étude 3001, et il est peu probable que la portée et la durée de l'essai aient été suffisantes pour évaluer ce résultat de manière significative. Une autre préoccupation concernant le recours à une antibiothérapie à large spectre est le risque d'infection opportuniste, particulièrement la diarrhée associée au *Clostridium difficile*. Dans l'étude 3001, la proportion de patients atteints de diarrhée causée par le *C. difficile* était de 1 % avec la rifaximine et de 0 % avec le placebo. Lors d'une prolongation ouverte de l'étude 3001 accompagnée d'un suivi d'au moins 24 mois, la proportion de patients souffrant de diarrhée associée au *C. difficile* est restée inférieure à 1 %. On peut donc en conclure que le risque ne semble pas augmenter avec la durée prolongée du traitement. Néanmoins, une mise en garde concernant le risque de maladie associée au *C. difficile* figure dans la monographie de la rifaximine.

Les données se rapportant aux EI n'ont pas été communiquées dans l'étude par Ali et coll. Cependant, les auteurs ont noté que la fréquence des EI était similaire entre les groupes.

Autres considérations

La rifaximine est un faible inducteur de CYP3A4, mais aucune interaction cliniquement significative associée au CYP3A4 n'a été observée chez les volontaires en bonne santé. Cependant, la rifaximine est un substrat de la glycoprotéine P (Pgp), et l'utilisation concomitante de la rifaximine et des inhibiteurs puissants de la Pgp pourrait engendrer des niveaux élevés de rifaximine⁵.

Conclusions

Deux ECR à double insu comparant la rifaximine 550 mg deux fois par jour à un placebo satisfaisaient aux critères d'inclusion pour le présent examen. L'étude 3001, un essai pivot multicentrique de phase III commandité par le fabricant, a inscrit 299 patients à risque d'EH manifeste, a fourni les preuves les plus fiables et a fait l'objet de cet examen. D'après les résultats de cette étude, la rifaximine réduit significativement le risque d'EH manifeste et d'hospitalisation associée à l'EH par rapport au placebo. On constate une proportion semblable de décès entre les patients du groupe traité par la rifaximine et ceux du groupe traité par placebo. Les effets de la rifaximine sur la QVLS restent incertains. On observe une amélioration statistiquement significative des scores des symptômes avec l'administration de la rifaximine comparativement au placebo d'après l'échelle Conn, mais pas d'après l'échelle d'astérixis. Il n'y a aucune différence apparente dans la fréquence des EI ou EIG entre les groupes. Les proportions de patients souffrant de diarrhée sont similaires entre le groupe recevant la rifaximine et le groupe placebo. Les données provenant d'une étude de prolongation ouverte allant jusqu'à un suivi de 24 mois ne suggèrent aucun nouveau signal d'innocuité ni de risque accru des EI précédemment observés. Les données restaient insuffisantes pour permettre de déterminer l'influence, le cas échéant, de la rifaximine sur le risque d'infections opportunistes ou la résistance aux antimicrobiens. Le risque d'infections à *C. difficile* était faible dans les deux groupes de traitement de l'étude 3001 et ne semble pas augmenter dans l'étude de prolongation ouverte.

Le dosage du lactulose au commencement de l'étude 3001 n'était pas nécessairement optimisé pour une efficacité et une tolérance maximales, et les patients intolérants au lactulose n'étaient pas particulièrement inclus. Ces aspects limitent potentiellement la généralisation de cette étude à la pratique clinique canadienne, ainsi qu'aux critères d'inscription demandés par le fabricant.

SOMMAIRE DU PCEM SUR ZAXINE

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE 3001

Résultat	Étude 3001	
	RIFAXIMINE N = 140	PLACÉBO N = 159
EH aiguë		
Évènements à 6 mois	31	73
RR (IC à 95 %)	0,421 [0,276 à 0,641]	
Valeur de P ^b	< 0,0001	
Mortalité		
N (%)	10 (7)	11 (7)
Causes les plus courantes :		
Cirrhose hépatique	0	4
Varices œsophagiennes	3	2
Hospitalisations associées à l'EH		
Évènements à 6 mois	19	36
Délai de l'évènement, RR [IC à 95 %]	0,500 [0,287 à 0,873]	
Valeur de P	0,0129	
Qualité de vie : CLDQ		
Score global		
Valeurs de départ moyennes (ET)	4,12 (1,16)	4,15 (1,17)
Variation moyenne des valeurs de départ de l'écart-type à la fin du traitement	0,12 (0,87) N = 96	0,06 (1,08) N = 106
Valeur de P	0,2426	
Fatigue		
Valeurs de départ moyennes (ET)	3,28 (1,33)	3,34 (1,41)
Variation moyenne des valeurs de départ de l'écart-type à la fin du traitement	0,30 (1,26) N = 95	0,11 (1,32) N = 105
Valeur de P ^c	0,9877	
Abandons (toutes causes confondues)		
Total, n (%)	52 (37)	93 (59)
EI		
Patients, n (%)	112 (80)	127 (80)
EIG		
Patients, n (%)	51 (36)	63 (40)
ACEI		
Patients, n (%)	30 (21)	45 (28)
Autres effets nuisibles notables, n (%)		
Diarrhée	15 (11)	21 (13)
Pneumonie	4 (3)	1 (1)
Hémorragie gastro-intestinale	1 (1)	3 (2)
Hématochezia	2 (1)	1 (1)

SOMMAIRE DU PCEM SUR ZAXINE

Résultat	Étude 3001	
	RIFAXIMINE N = 140	PLACÉBO N = 159
Bactériémie	1 (1)	2 (1)
Gastrite	2 (1)	0

CLDQ = Chronic Liver Disease Questionnaire ; EH = encéphalopathie hépatique ; EI = effet indésirable ; ET = écart-type ; IC = intervalle de confiance ; GI = gastro-intestinal ; NS = non signalé ; QV = qualité de vie ; RR = rapport de risque ; SF-36 = Short-Form 36-Item Health Questionnaire (questionnaire abrégé sur la santé en 36 points).

^aLe délai du premier épisode d'EH manifeste aigüe a été défini comme étant une augmentation du score de l'échelle Conn à une note de 2 ou plus (c.-à-d., une note de 0 ou de 1 à 2, ou plus) ou une augmentation des scores de l'échelle Conn et de l'échelle d'astérisis d'une note chacune chez les patients ayant une note de 0 d'après l'échelle Conn à leur entrée dans l'étude.

^bLes estimations pour le groupe traité par la rifaximine par rapport à celles pour le groupe traité par le placebo ont été calculées à partir du modèle de risques proportionnels de Cox avec ajustement pour la région. Les valeurs de *P* étaient basées sur les statistiques des scores.

^cLa variation des valeurs de départ de la fatigue selon le CLDQ représentait un résultat secondaire, mais selon une procédure de contrôle hiérarchique, il s'agissait d'une analyse exploratoire. Tous les autres résultats du CLDQ étaient exploratoires.

^dLes valeurs de *P* n'ont pas été signalées pour les données du questionnaire SF-36.

Source : Rapport d'étude clinique sur l'étude 3001⁶.