



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### RIFAXIMINE

(Zaxine — Salix Pharmaceuticals inc.)

Indication : l'encéphalopathie hépatique

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter la rifaximine aux listes de médicaments assurés dans la réduction du risque de récurrence de l'encéphalopathie hépatique (EH) pourvu que les critères cliniques ci-dessous soient satisfaits :

#### Critères cliniques :

- Le lactulose seul ne parvient pas à maîtriser la récurrence de l'EH.
- Utiliser la rifaximine avec le lactulose à la dose maximale tolérée.

#### Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) de phase 3, à double insu (étude 3001; N = 299), dont 91 % des participants sont également traités par le lactulose, démontre que la rifaximine diminue de manière significative le risque d'épisode d'EH (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,421; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,276 à 0,641) et les hospitalisations pour cause d'EH (RRI de 0,500; IC à 95 % de 0,287 à 0,873) comparativement au placebo.
2. Au prix indiqué par le fabricant de 15,36 \$ par jour, le rapport différentiel cout-utilité (RCUD) de la rifaximine couplée au lactulose, comparativement au lactulose seul, va de la position de dominance au cout de 22 571 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), selon l'estimation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

#### Contexte :

La rifaximine est un antibiotique oral à large spectre de la classe des rifamycines, indiqué dans la réduction du risque de récurrence de l'EH chez la personne de 18 ans ou plus. Elle se présente en comprimés de 550 mg, et la posologie recommandée est d'un comprimé deux fois par jour sans nourriture.

#### Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR portant sur la rifaximine, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 21 janvier 2015; réunion du CCEM — le 18 mars 2015

Avis de recommandation finale — le 16 avril 2015

© ACMTS, 2015

page 1 sur 5  
SR0388

### **Observations de patients**

Voici le résumé des observations transmises par quatre groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les symptômes de l'EH, même en dehors des épisodes, entraînent une détérioration de la qualité de vie, de l'état physique et de la fonction cognitive du malade. Plus particulièrement, la maladie affaiblit la mémoire, entrave le sommeil, ralentit les processus cognitifs et accroît l'agressivité. Les groupes de patients soulignent que la maladie est à l'origine d'hospitalisations prolongées à répétition.
- Dans bien des cas, les malades ne sont pas capables de prendre soin des enfants ou d'accomplir d'autres tâches ni de travailler, et deviennent ainsi dépendants financièrement d'aidants ou de l'aide sociale. La maladie a donc des répercussions affectives et financières sur la famille qui prend soin du proche atteint d'EH.
- Le lactulose est en ce moment le traitement de première intention de l'EH, mais il occasionne des effets secondaires pénibles, dont la flatulence, le ballonnement, la douleur abdominale et la diarrhée. Ce ne sont pas tous les patients pour qui le lactulose est efficace, et l'observance thérapeutique peut être un problème en raison de son mauvais goût et des fréquentes adaptations posologiques.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM couvre deux ECR à double insu qui comparent la rifaximine à la dose de 550 mg deux fois par jour et le placebo. L'étude 3001 (N = 299), est un essai clinique pivot de phase 3, multinational, financé par le fabricant, dont les participants ont traversé au moins deux épisodes d'EH dans les six mois de la randomisation, mais qui sont en rémission au début de l'essai. Les patients sont répartis de façon aléatoire dans une proportion de 1:1 dans les groupes de la rifaximine et du placebo; la période de traitement s'étend sur six mois. La plupart des participants (91 %) prennent déjà du lactulose et continuent d'en prendre pendant l'étude. L'autre étude, celle d'Ali et ses collègues (N = 126), est une étude publiée, unicentrique, chapeauté par les chercheurs, qui se déroule au Pakistan; la méthodologie et les résultats ne sont pas bien présentés, et le caractère applicable des résultats dans la pratique clinique canadienne est incertain. Par conséquent, le PCEM dans son examen et le CCEM dans ses délibérations s'en tiennent à l'étude 3001.

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- Le délai d'apparition du premier épisode d'EH conformément à la variation de la notation de deux instruments d'évaluation des symptômes de l'EH : hausse du score Conn (échelle de cinq points qui mesure la fonction neurocognitive) à une note  $\geq 2$  ou hausse d'un point du score Conn et du score d'astérixis (échelle de cinq points évaluant l'astérixis [mouvement de battement d'ailes de la main au maintien d'une position]) chez le patient dont le score Conn de référence (initial) est de 0.
- Le délai d'hospitalisation au motif de l'EH.
- Le délai d'augmentation du score Conn.
- Le délai d'augmentation de la note d'astérixis.

- La variation du score du domaine de la fatigue du questionnaire Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) par rapport à la valeur initiale; ce questionnaire est un instrument de mesure de la qualité de vie liée à la santé, adapté à la maladie, qui mesure l'évolution longitudinale de l'état de la personne atteinte d'hépatopathie chronique.

Le délai d'apparition du premier épisode d'EH est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude 3001.

### **Effacité**

- La rifaximine se révèle statistiquement supérieure au placebo quant au délai de premier épisode d'EH sur la foi d'un RRI de 0,421 (IC à 95 % de 0,276 à 0,641);  $P < 0,0001$ .
- Les analyses de sous-groupes aboutissent à des résultats semblables pour ce qui est de la comorbidité importante susceptible d'accroître le risque d'apparition d'EH (RRI de 0,248 [IC à 95 % de 0,108 à 0,571]) ou de l'absence de comorbidité (RRI de 0,512 [IC à 95 % de 0,313 à 0,839]).
- La rifaximine est statistiquement supérieure au placebo en ce qui a trait à l'hospitalisation pour cause d'EH; le RRI est de 0,500 (IC à 95 % de 0,287 à 0,873;  $P = 0,0129$ ). L'étude ne dit rien de la durée des hospitalisations ni des hospitalisations toutes causes confondues.
- L'on compte moins de cas de hausse du score Conn dans le groupe de la rifaximine ( $n = 37$ ) que dans le groupe du placebo ( $n = 77$ ); le RRI est de 0,463 (IC à 95 % de 0,312 à 0,685;  $P < 0,0001$ ).
- Les incidents d'aggravation de l'astérisis sont moins nombreux dans le groupe de la rifaximine ( $n = 32$ ) que dans le groupe du placebo ( $n = 50$ ); la différence n'est pas statistiquement significative (RRI de 0,646 [IC à 95 % de 0,414 à 1,008];  $P = 0,0523$ ).
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la rifaximine et le placebo quant à la variation du score des domaines du questionnaire CLDQ conformément au plan d'analyse prédéterminé de ce paramètre.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- La proportion de patients subissant un incident indésirable à tout le moins est de 80 % dans les deux groupes. L'épisode d'EH (12 % dans le groupe de la rifaximine et 21 % dans le groupe du placebo) est l'évènement indésirable le plus fréquent. Quant aux incidents indésirables courants pour lesquels on note une différence de plus de 5 % entre la rifaximine et le placebo, citons l'œdème périphérique (15 % contre 8 %) et les étourdissements (13 % contre 8 %).
- La proportion de patients subissant un évènement indésirable grave est de 36 % dans le groupe de la rifaximine et de 40 % dans le groupe du placebo. Les évènements indésirables graves les plus fréquents (rifaximine comparativement à placebo) sont l'anémie (3 % contre 0), l'ascite (3 % dans les deux groupes), les varices œsophagiennes (3 % contre 1 %), la cirrhose (2 % contre 4 %), la pneumonie (3 % contre 1 %) et l'insuffisance rénale aiguë (1 % contre 3 %).
- La proportion des abandons pour cause d'effets indésirables dans les groupes de la rifaximine et du placebo est respectivement de 21 % et de 28 %. L'EH est la cause la plus fréquente de l'abandon, dans une proportion de 10 % dans le groupe de la rifaximine et de 19 % dans le groupe du placebo.

### **Cout et rentabilité**

Durant la période d'embargo, le fabricant a baissé son prix à 7,6775 \$ le comprimé de 550 mg (cout journalier de 15,36 \$). Cela représente une réduction de prix de 34 % par rapport au prix original de 11,6400 \$ le comprimé (23,28 \$ par jour).

L'analyse cout-utilité du fabricant compare la rifaximine + lactulose, que prendraient 91 % des patients, et le lactulose pendant l'horizon temporel de 10 ans chez des patients présentant une hépatopathie chronique et des antécédents de 2,5 épisodes d'EH en moyenne dans les six derniers mois. Les patients peuvent ne pas connaître d'épisodes d'EH ou en traverser un, ce qui se traduit temporairement par une altération de la qualité de vie et un risque d'hospitalisation (avec couts inhérents). L'analyse reprend le risque d'épisode d'EH et d'hospitalisation pour ce motif de l'étude 3001. Elle se fonde sur le postulat voulant que la durée du séjour hospitalier (et les couts de ce séjour) soit 30 % plus bas pour les patients traités par la rifaximine et le lactulose, hospitalisés sur le motif d'un épisode d'EH, que pour les patients prenant seulement le lactulose. Le taux de mortalité dans le groupe rifaximine + lactulose provient de l'étude de prolongation 3002 (0,15 par personne-année d'exposition), alors que le taux de mortalité dans le groupe du lactulose est celui du groupe du placebo de l'étude 3001 (0,24 par personne-année d'exposition).

La portée de la modélisation économique du fabricant est limitée par l'hypothèse de la survie associée au couple rifaximine + lactulose comparativement au lactulose seul, qu'aucune donnée provenant d'essais cliniques ne vient appuyer. Cette hypothèse est le principal fondement de l'avantage clinique du couple rifaximine + lactulose. La modélisation repose également sur un second postulat clé, non étayé par l'étude 3001, voulant que le séjour hospitalier des personnes traitées par l'association rifaximine + lactulose, hospitalisées pour cause d'épisode d'EH, soit 30 % plus court que celui des personnes prenant seulement le lactulose.

D'après le prix réduit et une estimation plus prudente des taux de mortalité et de la durée du séjour hospitalier en cas d'épisode d'EH, le RCUD de l'association rifaximine + lactulose, comparativement au lactulose seul, varie d'une position de dominance à la somme de 22 571 \$ l'AVAQ.

À la posologie recommandée de 550 mg deux fois par jour et selon le prix réduit, le cout annuel du traitement par la rifaximine s'élève à 5 605 \$.

### **Autres sujets de discussion :**

Le Comité note ceci :

- Le clinicien expert consulté durant l'examen est d'avis que l'intolérance absolue au lactulose est rare en pratique clinique.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Dans l'étude 3001, 91 % des patients sont traités également par le lactulose; par conséquent, l'effet clinique de la rifaximine en monothérapie dans le traitement de l'EH est incertain.
- La résistance antimicrobienne chez le patient traité à long terme par la rifaximine devra être évaluée.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Absences :

Le 21 janvier 2015 : aucune

Le 18 mars 2015 : un membre est absent.

### Conflits d'intérêts :

Le 21 janvier 2015 : aucun

Le 18 mars 2015 : aucun

### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.