

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****18 novembre 2015**

*L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 22 juillet 2015
a fait l'objet d'une audition le 18 novembre 2015*

TIXTAR 550 mg, comprimé pelliculé**Boîte de 56 (CIP : 34009 300 096 6 6)**

Laboratoire ALFA WASSERMANN PHARMA

DCI	rifaximine
Code ATC (2015)	A07AA11 (Anti-infectieux intestinal)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« TIXTAR 550 mg est indiqué dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus »

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - Important uniquement dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante (avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique) et après élimination des facteurs déclenchants. - Insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients.
ASMR	TIXTAR 550 mg apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante (avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique et sous réserve que les facteurs déclenchant aient été éliminés).»
Place dans la stratégie thérapeutique	En se fondant sur les données cliniques disponibles, la rifaximine 550 mg 2 fois par jour peut être proposée en cas d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante, c'est-à-dire chez les patients adultes avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique uniquement après avoir éliminé les facteurs déclenchants.
Recommandations	La Commission recommande que la prescription soit limitée aux médecins internistes et aux hépato-gastro-entérologues.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (reconnaissance mutuelle)	Date initiale (pays membre rapporteur : UK) : 25/02/2015 (TIXTAR) L'AMM est associée à un PGR (cf paragraphe 8.2.4)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte (TIXTAR : sous le nom de REFERO)
Classification ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A07 Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux A07A Anti-infectieux intestinaux A07AA Antibiotiques A07AA11 Rifaximine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité TIXTAR (rifaximine) 550 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication « prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus » .

TIXTAR 550 mg a fait l'objet d'une ATU de cohorte sous le nom de REFERO 550 mg depuis le 21 juillet 2014 (1 101 patients traités au 22 janvier 2015), dans l'indication « Prévention des rechutes d'épisodes avérés d'encéphalopathie hépatique chez les patients adultes en cas de mauvaise tolérance ou d'efficacité insuffisante d'un traitement par disaccharides (lactulose/lactitol) ».

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TIXTAR 550 mg est indiqué dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus »

04 POSOLOGIE

« La posologie recommandée est de **550 mg deux fois par jour.** »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication de la cirrhose entraînant un dysfonctionnement du cerveau qui se manifeste par un ensemble d'anomalies neurologiques et psychiatriques qui vont d'anomalies sub-cliniques au coma profond. Elle est causée par l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale. .

On distingue plusieurs formes cliniques d'EH :

- l'EH aiguë cliniquement patente (ou EH clinique-overt encephalopathy), forme la plus fréquente, provoquée par un facteur déclenchant (infectieux-notamment infection du liquide d'ascite, hémorragie digestive, médicament sédatif, ...),
- l'EH chronique cliniquement patente, plus rare, spontanée entraînant une altération majeure de la qualité de vie avec hospitalisations répétées. L'EH chronique s'observe fréquemment après anastomose porto-cave chirurgicale ou TIPS.
- l'EH infra-clinique (minimal encephalopathy) mise en évidence par des tests psychométriques.

Le risque annuel de développer une encéphalopathie hépatique pour un patient cirrhotique est estimé à 20% et la prévalence de l'EHC, comprise entre 10 et 14%.

Les principaux mécanismes de l'encéphalopathie hépatique sont une libération de substances neuro-toxiques d'origine intestinale (ammoniac, mercaptans) et une altération de la neuro-transmission. L'ammoniac, accumulé en excès en cas d'insuffisance hépatique et/ou d'hypertension portale, joue un rôle majeur.

La prise en charge repose sur l'identification et la correction des facteurs déclenchants (hémorragie digestive, consommation excessive de protéine, insuffisance rénale, infection, déshydratation, troubles électrolytiques, troubles digestifs à type de constipation).

Pour l'EH clinique, le traitement préventif de l'encéphalopathie repose principalement sur l'utilisation de lactulose (DUPHALAC) ou du lactitol (IMPORTAL), per os ou en lavement, qui ont pour but de diminuer l'ammoniémie et la mise en place d'un régime hypo-protidique. Lorsque l'encéphalopathie est sévère (coma), une hospitalisation en réanimation et une ventilation artificielle peuvent s'avérer nécessaires. Enfin, la transplantation hépatique peut être nécessaire en cas d'encéphalopathie hépatique chronique réfractaire et/ou récurrente mais elle ne peut être réalisée que chez une minorité de malades.

La rifaximine alpha a récemment montré son efficacité sur la récurrence de l'encéphalopathie hépatique clinique.

¹ HAS. Recommandations professionnelles – Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose – Argumentaire – Septembre 2007

² Dr. Audrey Coilly - Centre Hépatobiliaire Paul Brousse - 06/10/2014. <http://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/signes-symptomes/encephalopathie-hepatique.html>

³ Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL. Journal of Hepatology 2014; 60(2):715-35.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	SMR/ASMR**	Prise en charge Oui/non
DUPHALAC (lactulose) et ses génériques <i>ABBOTT PRODUCTS SAS</i>	Non	« Encéphalopathie hépatique »	modéré	oui
IMPORTAL (Lactitol) <i>NOVARTIS SANTE FAMILIALE S.A.S</i>	Non	« Encéphalopathie hépatique »	modéré	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

**ASMR : jamais apprécié

A noter qu'il existe une autre spécialité contenant le même principe actif, la rifaximine, au même dosage, disposant de la même indication, TARGAXAN 550 mg.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (100%) – 18/06/2014	
Australie	Oui (100%) – 01/12/2013	
Belgique	Non	
Danemark	Non	Oui par demande individuelle
Finlande	Oui – mars 2015	
Koweït	Non	
Irlande	Oui 100% - décembre 2013	
Nouvelle-Zélande	Oui – août 2014	Participation de 5% du patient
Norvège	Oui – janvier 2015	
Pays-Bas	Non	
Royaume-Uni	Oui - janvier 2013	
Suède	Oui - octobre 2014	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé 2 études :

- L'étude RFHE3001 de phase III, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la rifaximine 550 mg deux fois par jour au placebo chez des patients avec au moins 2 antécédents d'épisodes d'encéphalopathie hépatique associés à une cirrhose et suivis pendant 6 mois.
- L'étude de suivi ouverte RFHE30002 dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme de patients ayant été inclus dans l'étude RFHE3001 (n=70) et de nouveaux patients (n=252), suivis jusqu'à 2 ans.

Le laboratoire a également cité trois publications qui présentent des analyses des deux études précitées (Scott 2014⁴, Bajaj 2014⁵ et Sanyal 2011⁶).

Enfin, le laboratoire a déposé les données issues de l'ATU de cohorte couvrant la période entre le 23 juillet 2014 et le 22 janvier 2015.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes cliniques

Etude RFHE3001

Méthode :

Etude comparative rifaximine 550 mg 2 fois par jour versus placebo, randomisée en double aveugle, ayant inclus 299 patients avec antécédents d'EH associée à une cirrhose ou une hypertension portale, suivis pendant 6 mois.

Critères d'inclusion : patients adultes (≥ 18 ans) avec :

- un score de Conn (cf. annexe) compris entre 0 et 1,
- deux antécédents ou plus d'encéphalopathies hépatiques⁷ associées à une cirrhose ou une hypertension portale équivalente à un score de Conn ≥ 2 , dans les 6 mois précédents l'inclusion
- un score de MELD (Model End Stage Liver Disease)⁸ ≤ 25 .

Si le patient a eu un antécédent de shunt porto-systémique, la mise en place ou la révision d'un TIPS devait avoir eu lieu plus de 3 mois avant l'inclusion dans l'étude.

Taille de l'échantillon :

Il a été estimé qu'environ 50 % des patients traités par rifaximine et 70 % des patients sous placebo devraient avoir un événement d'EHC durant les 6 mois de traitement, soit un *hazard ratio* pour rifaximine comparé au placebo d'environ 0,58, concernant le délai d'apparition du premier événement d'EH.

⁴ Scott L. Rifaximin: A Review of Its Use in Reducing Recurrence of Overt Hepatic Encephalopathy Episodes. 2014.

⁵ Bajaj J. S. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. 2014.

⁶ Sanyal A. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy – a double-blind placebo-controlled study. 2011.

⁷ Une crise d'EH était définie par un score de Conn augmentant de 0 ou 1 à plus de 2 et revenant à un score de 0 ou 1. Au moins un épisode devait être enregistré durant la période de 6 mois avant l'inclusion. Les épisodes d'EH ayant pour origine une hémorragie gastro-intestinale nécessitant plus de 2 unités de sang par transfusion, des traitements (narcotiques, tranquillisants, sédatifs), une insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou un hématome sous-dural n'étaient pas pris en compte à l'inclusion.

⁸ Le score MELD permet de déterminer la sévérité de la maladie chronique hépatique et est prédictif du risque de mortalité précoce (< 3 mois). La méthode de calcul de ce score continu variant de 6 à 40 points (le plus grave) est détaillée en annexe.

D'après ces hypothèses, le calcul de la taille de l'échantillon estime qu'environ 100 patients évaluables par groupe de traitement permettraient d'atteindre une puissance supérieure à 80 %, démontrant la supériorité de rifaximine par rapport au placebo. Environ 125 patients par groupe de traitement ont été randomisés afin de compenser la perte de patients due à une greffe de foie, à des saignements gastro-intestinaux et à d'autres événements concomitants.

Traitements :

- Rifaximine 550 mg 2 fois par jour, n = 140,
- Placebo, n = 159.

Près de 90% des patients ont été traités par du lactulose de façon concomitante.

Critère principal d'évaluation : Délai jusqu'au premier épisode d'EH.

Les épisodes d'EH ont été mesurés à l'aide du score de Conn (évaluation de l'état mental) et du niveau d'astérixis⁹ (mesure des symptômes neuromoteurs). Les épisodes d'EH correspondaient à une augmentation du score de Conn se traduisant par un score ≥ 2 (un score de 0 ou 1 passant à un score ≥ 2) ou à une augmentation du score de Conn et du niveau d'astérixis d'un échelon chacun pour les patients qui affichaient un score de Conn de 0 au début de l'étude.

RESULTATS : en intention de traiter

Les caractéristiques de patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes.

Environ 70% des patients avaient présenté 2 antécédents d'EH dans les 6 mois précédents l'inclusion et 21,4%, 3 antécédents. Le score de Conn était de grade 2 chez 81,9% des patients et le score d'astérixis de grade 0 chez 68,2% d'entre eux. La durée moyenne de rémission était de 71,1 jours ($\pm 49,62$).

Intervalle de traitement (jours)	Rifaximine N=140	Placebo N=159
0 à <28		
- Nb événements	13	20
- Probabilité d'événements	0,09 (0,02)	0,13 (0,03)
28 à < 56		
Nb événements	4	23
Probabilité d'événements	0,03 (0,02)	0,17 (0,03)
56 à < 84		
Nb événements	6	14
Probabilité d'événements	0,05 (0,02)	0,12 (0,03)
84 à < 140		
Nb événements	7	10
Probabilité d'événements	0,06 (0,02)	0,10 (0,03)
140 à < 168		
Nb événements	1	6
Probabilité d'événements	0,01 (0,01)	0,07 (0,03)
≥ 168		
Nb événements	0	0
Probabilité d'événements	-	-
Nombre cumulé d'événements	31	73
	HR 0,421	
	IC 95% [0,276 ; 0,641]	

Au cours des 6 mois de traitement, le risque d'apparition d'une EH a été significativement réduit dans le groupe rifaximine par rapport au placebo : HR 0,421, IC 95% [0,276 ; 0,641], $p < 0,0001$.

⁹ L'astérixis (tremblements de battement) est un symptôme neuromoteur de l'EH qui s'aggrave avec l'aggravation des troubles neurologiques. Il se qualifie sur une échelle allant de 0 à 4 décrite en annexe.

Etude RFHE3002

Cette étude de phase III ouverte a inclus 322 patients adultes avec antécédents d'EH et un score de Conn compris entre 0 et 2 suivis pendant 24 mois.

Elle a inclus :

- 70 patients ayant participé avec succès à l'étude RFHE3001 (c'est-à-dire ayant reçu entre 80 et 120 % des comprimés et ayant respecté le protocole),
- 252 « nouveaux » patients avec au moins 1 antécédent d'EH associé à une cirrhose ou une hypertension portale et un score de Conn \geq 2.

A l'inclusion, les groupes étaient globalement comparables en termes de caractéristiques démographiques mais étaient sensiblement différents en termes de gravité de la pathologie avec notamment :

- Des scores de Conn : grade 0 chez 62,3% des « nouveaux » patients et 80% des patients issus de l'étude RFHE3001,
- Des scores d'astérisis : grade 0 chez 68,3% nouveaux patients et 82,9% des patients issus de l'étude RFHE3001.

Au total, 154/322 patients (48%) ont terminé l'étude à 2 ans. Les raisons d'arrêt prématuré ont été notamment :

- effets indésirables : 10 dans le groupe des nouveaux patients et 2 dans le groupe des patients issus de l'étude RFHE3001,
- transplantation hépatique : 23 versus 8,
- décès : 45 versus 14.

Résultats :

Au cours de cette période de suivi des épisodes d'EH ont été observés chez 135/352 patients : 104/252 dans le groupe des nouveaux patients (41,3%) et 31/70 dans celui des patients issus de l'étude RFHE3001 (44,3%).

Un maintien du score de Conn par rapport à l'inclusion a été observé chez 216/322 (68,4%) des patients : 158/252 (64,2%) des nouveaux patients et 58/70 (82,9 %) de ceux continuant avec la rifaximine.

Une amélioration du score de Conn (de -1 à -2) a été observée chez 63/322 (19,6%) des patients : 60/252 (23,8%) et 3/70 (4,3%).

Une dégradation du score de Conn a été observée chez 11% des patients : 28/252 (11,1%) et 9/70 (13 %).

8.1.2 Données issues de l'ATU de cohorte

Parmi les 1 101 patients inclus dans l'ATU de cohorte entre le 23 juillet 2014 et le 22 janvier 2015, 808 (73 %) étaient des hommes et 293 (27 %) des femmes. L'âge moyen était de 64 ans. Un total de 546 patients avait déjà été traité par NORMIX (rifaximine) 200 mg dans le cadre de l'ATU nominative. La posologie la plus prescrite était de 1 200 mg par jour.

Avant l'inclusion dans la cohorte, parmi les 1 101 patients inclus, 913 (82,92 %) ont présenté moins de 10 crises d'encéphalopathie hépatique, 185 (16,80 %) ont présenté 10 crises ou plus (y compris chronique), 3 étaient inconnus (0,27 %).

Tous les patients inclus ont été traités par disaccharides : 1 065 (96,73 %) par lactulose, et 3 (0,27 %) par lactitol. Vingt-six (2,36 %) patients ont été traités à la fois par lactulose et lactitol. Pour 7 patients, l'information était manquante.

Pour 128 cas (11,63 % des inclusions) l'information concernant la durée de traitement est manquante. Sur les 973 restants :

- pour 46,66 % des patients la durée a été de 6 mois,
- pour 28,37 % des patients la durée a été de 3 mois,
- pour 13,67 % des patients la durée a été de 1 mois.

La majorité des patients inclus dans l'ATU présentaient une altération sévère de la fonction hépatique. Les informations relatives à la classification Child-Pugh ont été rapportées pour 990 patients :

- 399 patients (40%) avaient un score Child-Pugh C,
- 461 patients (47%) avaient un score Child-Pugh B,
- 130 patients (13%) avaient un score Child-Pugh A.

Le score MELD a été renseigné pour 295 patients :

- 50 patients (17%) avaient un score MELD de 1 à 10,
- 190 patients (64%) avaient un score MELD de 11 à 20,
- 55 patients (19%) avaient un score MELD > 20.

Données de suivi

Le premier patient a été inclus dans l'ATU de cohorte le 23 juillet 2014. Au 22 janvier 2015, 277 fiches de suivi de traitement ont été reçues (750 relances envoyées). L'analyse de ces 277 fiches de suivi à 3 mois démontre que :

- 226 (82%) patients n'ont pas présenté de nouveaux épisodes,
- 48 (17%) patients ont eu des épisodes d'EH depuis l'inclusion dans l'ATU de cohorte,
- 1 patient est décédé,
- 1 patient a été greffé,
- 1 fiche n'a pas été renseignée.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude RFHE3001, des effets indésirables ont été observés chez 27/140 patients (19,3%) du groupe rifaximine et 34/159 (21,4%) des patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été (> 5%) : nausées (4 versus 12 patients), diarrhée (5 versus 11).

Au total, 21 décès ont été rapportés au cours de l'étude, 11 dans le groupe placebo et 10 dans le groupe rifaximine et étaient principalement liés à la progression de la maladie hépatique : insuffisance hépatique terminale et rupture de varices œsophagiennes.

Dans l'étude RFHE3002, des effets indésirables ont été observés chez 7/70 (10%) des patients issus de l'étude RFHE3001 et 22/252 (8,7%) des « nouveaux » patients. Les effets indésirables les plus fréquents ont été (> 2%) : douleurs abdominales et vomissements.

8.2.2 Données issues du RCP

Le RCP précise que : « La sécurité de la rifaximine chez les patients en rémission d'une encéphalopathie hépatique (EH) a été évaluée dans deux études : une étude de phase III randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo, RFHE3001, et une étude en ouvert à long terme, RFHE3002.

Dans l'étude RFHE3001, 140 patients traités par la rifaximine (dose de 550 mg deux fois par jour pendant 6 mois) ont été comparés à 159 patients recevant le placebo, tandis que dans l'étude RFHE3002, 322 patients, dont 152 patients de l'étude RFHE3001, ont été traités par la rifaximine 550 mg deux fois par jour pendant 12 mois (66 % des patients) et 24 mois (39 % des patients), pour une exposition médiane de 512,5 jours.

En plus, dans trois études complémentaires, 152 patients atteints d'EH ont été traités avec des doses variables de rifaximine allant de 600 mg à 2400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 14 jours. »

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>10%) ont été : ascite, nausées, œdèmes périphériques, vertiges, dépression, céphalées, dyspnée, douleurs abdominales, rash, prurit, spasmes musculaires, arthralgie.

8.2.3 Données issues de l'ATU de cohorte

Au total 9 (0,82 % des inclusions) fiches de déclaration d'effets indésirables ont été reçues. Ces effets ont été considérés comme non graves chez 7 patients (1 cas grave et 1 non documenté). Les effets indésirables observés ont été : diarrhée (1), trouble cutané (prurit, lésions de grattage, éruption) (3), algies diffuses (1), vomissements (1), œdème des membres inférieurs (1), confusion (1), inefficacité (1).

Des arrêts de traitement ont été observés chez 84 patients:

- 51 patients décédés,
- 9 patients perdus de vue,
- 9 patients suite à une transplantation,
- 6 patients suite à un effet indésirable,
- 3 patients n'ont pas débuté le traitement,
- 1 patient a souhaité arrêter le traitement,
- 1 patient car l'administration par voie orale était impossible,
- 1 patient en raison des comorbidités,
- 1 patient suite à une hospitalisation,
- 1 patient pour cause d'inefficacité du traitement,
- 1 patient pour raison inconnue.

Au total, 51 décès ont été observés. Les causes de décès ont été rapportées comme étant liées à la progression de la maladie sous-jacente.

8.2.4 Plan de gestion des risques

Le PGR relatif à la rifaximine propose de suivre plusieurs points concernant la tolérance, évalués par les activités de pharmacovigilance et listés ci-dessous :

- les risques de réactions allergiques
- les infections à *C. difficile* associées à une diarrhée, en plus d'une surveillance attentive de ces infections
- les risques d'interactions médicamenteuses, accompagné d'une étude de suivi d'utilisation évaluant l'incidence de l'administration de la rifaximine avec d'autres traitements
- la résistance croisée à la rifampicine
- l'utilisation possible hors AMM chez l'adulte et l'enfant, analysée à l'aide d'une étude de suivi
- le manque d'efficacité du traitement.
- le manque de données dans la population pédiatrique (suivi de pharmacovigilance).

08.3 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande le laboratoire a fait état de l'étude RFHE3001 de phase III, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la rifaximine 550 mg deux fois par jour au placebo 299 patients avec antécédents d'EH associés à une cirrhose ou une hypertension portale, suivis pendant 6 mois et l'étude de suivi ouverte RFHE3002 dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme de patients ayant été inclus dans l'étude RFHE3001 (n=70) et de nouveaux patients (n=252) suivis jusqu'à 2 ans.

Principales données d'efficacité :

Dans l'étude de phase RFHE3001, au cours des 6 mois de traitement, le risque d'apparition d'une EH a été significativement réduit dans le groupe rifaximine par rapport au placebo : HR 0,421, IC 95% [0,276 ; 0,641], $p < 0,0001$.

Dans l'étude de phase RFHE3002, au cours de cette période de suivi sur 2 ans, des épisodes d'EH ont été observés chez 135/352 patients : 104/252 dans les groupes des nouveaux patients (41,3%) et 31/70 dans les patients issus de l'étude RFHE3001 (44,3%).

Un maintien du score de Conn par rapport à l'inclusion a été observé chez 216/322 (68,4%) des patients : 158/252 (64,2%) des nouveaux patients et 58/70 (82,9 %) de ceux continuant avec la rifaximine.

Une amélioration du score de Conn (de -1 à -2) a été observée chez 63/322 (19,6%) des patients : 60/252 (23,8%) et 3/70 (4,3%).

Une dégradation du score de Conn a été observée chez 11% des patients : 28/252 (11,1 %) et 9/70 (13 %).

Principales données de tolérance :

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés (>10%) ont été : ascite, nausées, œdèmes périphériques, vertiges, dépression, céphalées, dyspnée, douleurs abdominales, rash, prurit, spasmes musculaires, arthralgie.

Le PGR relatif à la rifaximine propose de suivre plusieurs points concernant la tolérance, et notamment : les infections à *C. difficile* associées à une diarrhée, en plus d'une surveillance attentive de ces infections. De plus, l'utilisation possible hors AMM chez l'adulte et l'enfant, ainsi que le risque d'interactions médicamenteuses seront analysés à l'aide d'une étude de suivi.

Discussion :

Les données issues des études RFHE3001 et 3002 démontrent l'efficacité de la rifaximine 550 mg 2 fois par jour versus placebo en termes de risque d'apparition d'une EH clinique récidivante, en association avec le lactulose à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans.

Nous ne disposons pas de données sur les autres formes d'encéphalopathies.

La Commission souligne l'absence de données disponibles relatives au risque de sélection de germes résistants.

08.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait état d'aucune étude supplémentaire à celles précisées au chapitre 8.2.4 en cours ou à venir.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La prise en charge repose sur l'identification et la correction des facteurs déclenchants (infection, hémorragie digestive, consommation excessive de protéine, insuffisance rénale, déshydratation, troubles électrolytiques, médicaments sédatifs, troubles digestifs à type de constipation).

Pour l'EH clinique, le traitement préventif de l'encéphalopathie repose principalement sur l'utilisation de lactulose (DUPHALAC) ou du lactitol (IMPORTAL), per os ou en lavement, qui ont pour but de diminuer l'ammoniémie et la mise en place d'un régime hypo-protidique. Lorsque l'encéphalopathie est sévère (coma), une hospitalisation en réanimation et une ventilation artificielle peuvent s'avérer nécessaire. Enfin, la transplantation hépatique peut être nécessaire en cas d'encéphalopathie hépatique chronique réfractaire et/ou récurrente mais elle ne peut être réalisée que chez une minorité de malades.

Place de la rifaximine :

En se fondant sur les données cliniques disponibles, la rifaximine 550 mg 2 fois par jour peut être proposée en cas d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante, c'est-à-dire chez les patients adultes avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique uniquement après avoir éliminé les facteurs déclenchants.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

▮ L'encéphalopathie hépatique est une complication grave de la cirrhose caractérisée par des manifestations neuropsychiatriques. Les manifestations symptomatiques couvrent un large spectre de troubles mineurs des fonctions supérieures jusqu'au coma.

▮ La rifaximine alpha est un traitement à visée préventive qui a démontré son efficacité en association avec le lactulose dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante (c'est-à-dire avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique et sous réserve que les facteurs déclenchants aient été éliminés).

▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important chez ces patients.

En l'absence de données disponibles et compte tenu du fait que les autres formes d'encéphalopathie doivent être traitées par la prise en charge de facteurs déclenchants, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi chez ces patients.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques représentées par le lactulose (DUPHALAC) et le lactitol (IMPORTAL).

▮ La rifaximine alpha est un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Malgré la gravité de l'encéphalopathie hépatique clinique, le poids de cette maladie sur la santé publique peut être considéré comme faible du fait du petit nombre de patients concernés. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact direct de la rifaximine alpha sur la morbi-mortalité par rapport à celui des autres traitements existants.

Compte tenu de ces éléments, il n'est pas possible de prédire avec assurance que la rifaximine alpha permettra d'améliorer la couverture du besoin identifié de santé publique.

En conséquence, malgré la gravité de l'encéphalopathie hépatique clinique et l'intérêt de ce traitement à titre individuel, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité TIXTAR 550 mg.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TIXTAR 550 mg (rifaximine) est important uniquement dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante (avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique) et après élimination des facteurs déclenchants.

Chez les autres patients, le service médical rendu est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage collectifs dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante (avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique et sous réserve que les facteurs déclenchants aient été éliminés) chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les autres patients.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65%**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

TIXTAR 550 mg apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante (c'est-à-dire avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique et après élimination des facteurs déclenchants).

010.3 Population cible

La population cible correspond aux patients cirrhotiques adultes âgés de 18 ans et plus avec antécédents d'EH clinique récidivante (c'est-à-dire avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique clinique et après élimination des facteurs déclenchants). Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

Selon les données de l'INSERM (*l'unité de recherche Inserm 773, Centre de Recherche Biomédicale Bichat-Beaujon CRB3, Hôpital Beaujon, Novembre 2012*) :

- la prévalence de cirrhose en France peut être estimée à 700.000 patients,
- les patients sévères (30 %), susceptibles des complications, représentent 30% de ces patients soit 210.000,
- la prévalence³ de l'EH clinique est en général de 10 à 14 %,
- selon les experts la proportion d'EH clinique récidivante peut être estimée à 10% des EH.

Estimation

La population cible de la rifaximine alpha peut être estimée à 2 500 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres recommandations

La Commission recommande que la prescription soit limitée aux médecins internistes et aux hépato-gastro-entérologues.

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'une étude post-inscription afin de décrire les caractéristiques des patients traités en termes de formes cliniques d'encéphalopathie hépatique permettant de réévaluer à terme la population cible, le cas échéant.

ANNEXE

Score de Conn :

Conn score 0 =	No personality or behavioral abnormality detected
Conn score 1 =	Trivial lack of awareness, euphoria or anxiety; shortened attention span; impairment of addition or subtraction.
Conn score 2 =	Lethargy; disorientation for time; obvious personality change; inappropriate behavior.
Conn score 3 =	Somnolence to semi-stupor, responsive to stimuli; confused; gross disorientation; bizarre behavior.
Conn score 4 =	Coma; unable to test mental state.

Score de MELD :

Calculé selon la formule suivante : $(0.957 \times \ln(\text{serum creatinine [mg/dL]}) + 0.378 \times \ln(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 1.120 \times \ln(\text{International Normalized Ratio [INR]}) + 0.643) \times 10$

Niveau d'asterixis

Grade 0 =	No tremors.
Grade 1 =	Rare flapping motions.
Grade 2 =	Occasional, irregular flaps.
Grade 3 =	Frequent flaps.
Grade 4 =	Almost continuous flapping motions.