



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 23 JUIN 2021

rifaximine

TIXTAR 550 mg, comprimé pelliculé
TARGAXAN 550 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

► Quel progrès ?

Les spécialités à base de rifaximine, TIXTAR ou TARGAXAN, apportent un progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge repose sur l'identification et la correction des facteurs déclenchants (infection, hémorragie digestive, consommation excessive de protéines, 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 TIXTAR (rifaximine) ou de TARGAXAN (rifaximine)

En se fondant sur les données cliniques disponibles, la rifaximine principalement utilisée en association au lactulose peut être proposée en prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique, chez les patients adultes avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique uniquement après avoir éliminé les facteurs déclenchants.

Dans les autres situations, à ce jour, la rifaximine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Recommandations particulières

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

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence.
Indication concernée	Prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus.
SMR	IMPORTANT pour TIXTAR (rifaximine) ou TARGAXAN (rifaximine) 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. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques
ASMR	<p>▶ 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 :</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données issues des études pivotales déjà évaluées (RFHE3001 en double aveugle et RFHE3002 de suivi en ouvert) ayant démontré l'efficacité de la rifaximine 550 mg versus placebo en termes de risque d'apparition d'une EH clinique récidivante, en association au lactulose à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans ; - des nouvelles données disponibles de morbi-mortalité issues principalement de la méta-analyse mais comportant des réserves méthodologiques ; - du besoin médical important compte tenu du risque de récurrence élevé chez des patients ayant déjà eu deux antécédents d'encéphalopathie hépatique ; <p>la Commission considère que TIXTAR (rifaximine) ou TARGAXAN (rifaximine) apportent une amélioration du service médical rendu 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).</p> <p>▶ Dans les autres situations : Sans objet</p>
ISP	TIXTAR (rifaximine) ou TARGAXAN (rifaximine) sont susceptibles de présenter un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La prise en charge repose sur l'identification et la correction des facteurs déclenchants (infection, hémorragie digestive, consommation excessive de protéines, insuffisance rénale, déshydratation, troubles hydro-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 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.</p> <p><u>Place de TIXTAR (rifaximine) et TARGAXAN (rifaximine) dans la stratégie thérapeutique :</u></p> <p>En se fondant sur les données cliniques disponibles, la rifaximine principalement utilisée en association au lactulose peut être proposée en prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique, chez les patients adultes avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique uniquement après avoir éliminé les facteurs déclenchants.</p> <p>Dans les autres situations, à ce jour, la rifaximine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>
Population cible	11 500 à 13 500 patients par an.
Recommandations	<p>▶ Demandes de données</p> <p>La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude post-inscription REALITY en cours.</p>

► **Autres demandes**

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

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence des spécialités TIXTAR (rifaximine) et TARGAXAN (rifaximine) dans leur indication AMM à savoir « la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus ».

Cette réévaluation fait suite à la demande de réévaluation de la population cible de TIXTAR (rifaximine) et TARGAXAN (rifaximine) formulée par les laboratoires dans le périmètre précédemment retenu par la Commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement : « 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 ».

Ces spécialités contiennent le même principe actif, ont le même dosage et la même indication. Elles font l'objet d'un co-marketing.

Pour rappel, lors de l'évaluation initiale de TIXTAR (rifaximine) et de TARGAXAN (rifaximine) dans l'indication AMM obtenue le 25/02/2015, la Commission avait conclu dans ses avis d'inscription du 18 novembre 2015^{1,2} relatifs aux spécialités TIXTAR (rifaximine) et TARGAXAN (rifaximine) que (cf. rubrique « 07 Rappel des précédentes évaluations » de cet avis) :

- le service médical rendu (SMR) était 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 » et que son amélioration du service médical rendu était mineure (ASMR IV) ;
- « 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 (ISP) » pour ces spécialités ;
- le SMR était insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations ;
- la population cible était limitée, de l'ordre de 2 500 patients/an ;
- enfin, la Commission avait recommandé que la prescription soit limitée aux médecins internistes et aux hépato-gastro-entérologues et a souhaité 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 la population cible, le cas échéant. ».

A l'occasion de la demande de réévaluation, les laboratoires ont notamment fourni les résultats préliminaires de l'étude post-inscription demandée par la Commission de la Transparence dans les avis d'inscription du 18 novembre 2015.

A ce jour, ni TIXTAR (rifaximine) ni TAGAGAXAN (rifaximine) ne sont inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Seul TIXTAR (rifaximine) est disponible dans le cadre du dispositif post-ATU. En effet, la rifaximine 550 mg, sous le nom de REFERO 550 mg, a fait l'objet d'une ATU nominative (dès juillet 2010), puis d'une ATU de cohorte à partir du 21 juillet 2014 (1 577 patients inclus au 2 juin 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) ».

La rifaximine est un antibiotique de la classe des rifamycines qui se lie irréversiblement à la sous-unité bêta de l'enzyme bactérienne ARN polymérase ADN-dépendante et inhibe ainsi la synthèse d'ARN bactérien.

¹ TIXTAR. HAS, Avis de la Commission de la Transparence du 18 novembre 2015. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14294_TIXTAR_PIC_INS_Avis3_CT14294.pdf

² TARGAXAN. HAS, Avis de la Commission de la Transparence du 18 novembre 2015. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14418_TARGAXAN_PIC_INS_Avis3_CT14418.pdf

La rifaximine possède un large spectre antibiotique contre la plupart des bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et négatif, y compris les espèces produisant de l'ammoniac. La rifaximine peut inhiber la division des bactéries responsables de la désamination de l'urée, ce qui réduit la production d'ammoniac et des autres composés considérés comme importants pour la pathogenèse de l'encéphalopathie hépatique.

02 INDICATIONS DE L'AMM

► TIXTAR (rifaximine) et TARGAXAN (rifaximine) :

« prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus (voir rubrique 5.1 du RCP).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

03 POSOLOGIE DE LA RIFAXIMINE

« Posologie recommandée : 550 mg deux fois par jour en traitement à long terme pour la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP).

Dans l'étude pivot, 91 % des patients prenaient du lactulose de façon concomitante (voir aussi rubrique 5.1 du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL

► Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique (EH) est un syndrome neuropsychiatrique réversible qui survient dans le cadre d'une dysfonction hépatique. Elle est causée par l'insuffisance hépatique et l'hypertension portale et représente une complication fréquente et sévère des maladies du foie.

On distingue plusieurs formes cliniques d'EH :

- **l'EH aiguë cliniquement patente ou EH clinique (EHC)** (« *overt encephalopathy* »), forme la plus fréquente, provoquée par un facteur déclenchant,
- **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 (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).
- **l'EH infraclinique ou minime** (« *minimal encephalopathy* ») mise en évidence par des tests psychométriques.

L'EH peut être épisodique, récidivante ou persistante.

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

► Encéphalopathie hépatique clinique (EHC)

L'EHC se présente classiquement comme un tableau confusionnel (delirium) aigu ou chronique avec une désorientation dans le temps et l'espace et une désorganisation du cours de la pensée avec une activité psychomotrice diminuée.

La prévalence de l'EHC est difficilement estimable et pourrait concerner au minimum 10 à 15 % des patients cirrhotiques selon avis d'experts et 30 à 45% des patients hospitalisés pour une décompensation de cirrhose³.

Le diagnostic de l'EHC repose sur un faisceau d'arguments combinant en plus du terrain : les tests psychométriques chez les patients suspects d'EH, l'ammoniémie, l'électroencéphalogramme et l'IRM cérébrale avec spectroscopie.

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

Le traitement préventif de l'EHC repose principalement sur l'utilisation de disaccharides non absorbables, le lactulose (DUPHALAC) ou le lactitol (IMPORTAL), per os ou en lavement, qui ont pour but de diminuer l'ammoniémie et la mise en place d'un régime hypo-protidique⁴. L'intérêt de ces deux médicaments au mécanisme d'action similaire n'est néanmoins pas clairement établi sur la morbi-mortalité.

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 rifamixine est un antibiotique à large spectre faiblement absorbé au niveau intestinal et qui a démontré une efficacité, en comparaison au placebo, en termes de réduction du risque d'apparition d'une encéphalopathie hépatique clinique récidivante, en association au lactulose à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans. Il n'y a pas de donnée disponible relative au risque de sélection de germes résistants. Conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot et aux données cliniques disponibles, la Commission l'a réservé à la prévention des rechutes des épisodes d'encéphalopathies hépatiques cliniques récidivantes, c'est-à-dire aux adultes ayant au moins 2 épisodes d'encéphalopathie hépatique et uniquement après avoir éliminé les facteurs susceptibles de déclencher l'encéphalopathie (avis du 18/11/2015^{1,2}).

Le besoin médical pour la prévention d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique est partiellement couvert. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces et bien tolérés.

³ Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de cirrhose – Dominique THABUT - https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2020/05/025_020_Thabut.pdf

⁴ EASL. 2014. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
DUPHALAC (lactulose) MYLAN MEDICAL SAS <i>Et ses génériques</i>	Non	Encéphalopathie hépatique	21/03/2018 (Renouvellement de l'inscription)	Modéré	Sans objet	Oui
IMPORTAL (lactitol) Lab. ACRAF SPA	Non	Encéphalopathie hépatique (uniquement pour la présentation en sachet buvable de 10 g)	29/06/2016 (Renouvellement de l'inscription)	Modéré	Sans objet	Oui
TARGAXAN (rifaximine) NORGINE PHARMA**	Oui	Prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus	18/11/2015 (Inscription) <i>Réévaluation en cours faisant l'objet du présent avis</i>	Important <i>(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)</i>	ASMR IV <i>(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)</i>	Non
				Insuffisant dans les autres situations	Sans objet	
TIXTAR (rifaximine) ALFASIGMA FRANCE **	Oui	Prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus	18/11/2015 (Inscription) <i>Réévaluation en cours faisant l'objet du présent avis</i>	Important <i>(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)</i>	ASMR IV <i>(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)</i>	Non
				Insuffisant dans les autres situations	Sans objet	

*classe pharmaco-thérapeutique

** A noter que TIXTAR (rifaximine) est un comparateur cliniquement pertinent de TARGAXAN (rifaximine) et inversement puisqu'il s'agit de spécialités contenant le même principe actif et qui ont le même dosage et la même indication.

Considérant les données disponibles (notamment que dans l'étude pivot RFHE3001 de phase III, 91 % des patients prenaient du lactulose de façon concomitante et comme stipulé dans le RCP) et les recommandations cliniques⁴, la rifaximine est utilisée principalement en ajout au lactulose dans le cadre de la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique. Par conséquent, les disaccharides, indiqués dans l'encéphalopathie hépatique, sont retenus comme étant des comparateurs cliniquement pertinents de la rifaximine.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La transplantation hépatique peut être nécessaire mais en cas d'encéphalopathie hépatique chronique réfractaire et/ou récidivante.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TIXTAR (rifaximine) et TARGAXAN (rifaximine) dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité à la prévention des EHC récidivantes (avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique) et après élimination des facteurs déclenchants et dans les autres situations sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

Les spécialités TIXTAR (rifaximine) et TARGAXAN (rifaximine) disposent d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par les laboratoires à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	
Allemagne	Partiellement	
Pays-Bas	Oui	
Belgique	Partiellement	
Espagne	Non	Non commercialisé
Italie	Oui	
Suède	Oui	
Suisse	Partiellement	
Pologne	Non	Non commercialisé
Portugal	Non	Non commercialisé
Slovénie	Partiellement	
Nouvelle- Zélande	Oui	
Norvège	Oui	
Danemark	Partiellement	
Finlande	Partiellement	
Irlande	Oui	
Australie	Partiellement	

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	18 novembre 2015 (Inscription) ¹
Indication	« 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 (libellé)	- 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.
ISP	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.
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.
ASMR (libellé)	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 déclenchants aient été éliminés). »
Population cible	La population cible de la rifaximine alpha peut être estimée à 2 500 patients.
Etude demandée	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.
Recommandations	La Commission recommande que la prescription soit limitée aux médecins internistes et aux hépato-gastro-entérologues.

Date de l'avis	18 novembre 2015 (Inscription) ²
Indication	« TARGAXAN 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 (libellé)	<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.
ISP	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 TARGAXAN 550 mg.</p>
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.
ASMR (libellé)	TARGAXAN 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 déclenchants aient été éliminés). »
Population cible	La population cible de la rifaximine alpha peut être estimée à 2 500 patients.
Etude demandée	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.
Recommandations	La Commission recommande que la prescription soit limitée aux médecins internistes et aux hépato-gastro-entérologues.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, l'évaluation de TIXTAR (rifaximine) et TARGAXAN (rifaximine) à l'appui de leur demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments remboursables agréés à l'usage des collectivités reposait principalement sur :

- les résultats de l'étude pivot de phase III RFHE3001⁵ 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 et,
- les résultats d'une étude de suivi ouverte RFHE3002⁶ (suivi jusqu'à deux ans de la tolérance à long terme).

Les laboratoires avaient également cité trois publications qui présentent des analyses des deux études précitées (Scott 2014⁷, Bajaj 2014⁸ et Sanyal 2011⁹).

Ces études, déjà évaluées par la Commission dans l'avis du 18 novembre 2015 sont rappelées et résumées ci-après (cf. rubrique 8.1.1).

A l'appui de la présente réévaluation, les laboratoires ont fourni :

- **Une méta-analyse (Wang *et al.* 2019¹⁰)** réalisée à partir de cinq essais randomisés et cinq études observationnelles (incluant 2 276 patients) dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'association de la rifaximine au lactulose en comparaison au lactulose seul dans le cadre d'un traitement de l'EH.

A noter que les laboratoires ont également fourni les études suivantes qui n'ont pas été retenues :

- L'étude **Bannister *et al.* 2016¹¹** correspondant à une analyse post-hoc des études pivots précédemment citées (Bass *et al.* 2010 et Mullen *et al.* 2014). L'objectif de cette étude était d'étudier le taux de récurrence d'épisodes d'EH et le taux de mortalité toutes causes confondues. Cette étude n'est pas détaillée en raison de son caractère exploratoire (analyse post hoc).
- **L'étude Bureau *et al.* 2021¹²** comparative versus placebo, randomisée en double aveugle ayant inclus 197 patients souffrant de cirrhose et subissant un TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) en raison d'ascite réfractaire ou prévention de nouvelle hémorragie variqueuse. Les résultats de cette étude ne sont pas retenus car il s'agit d'une stratégie d'usage et une utilisation à une posologie hors AMM.
- **L'étude Chautant *et al.* 2020¹³** dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la rifaximine dans la prise en charge des épisodes récurrents de l'EH et des exacerbations aiguës récurrentes dans l'EH persistante dans des conditions de vie réelle.

Les résultats de cette étude rétrospective portant sur un faible effectif (notamment pour le sous-groupe d'intérêt « prévention de rechutes d'épisode d'EH » (n=29/62 patients) ne sont pas présentés.

⁵ Bass NM et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med 2010 ; 362 : 1071-81

⁶ Mullen KD et al. Rifaximin Is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt Hepatic Encephalopathy. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014, 12: 1390-1397

⁷ Scott L. Rifaximin: A Review of Its Use in Reducing Recurrence of Overt Hepatic Encephalopathy Episodes. 2014

⁸ Bajaj J. S. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. 2014.

⁹ Sanyal A. et al. 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):853-6

¹⁰ Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. Drug Design, Development and Therapy 2019;13 1–11

¹¹ Bannister CA et al. Natural History of Patients Taking Rifaximin- α for Recurrent Hepatic Encephalopathy and Risk of Future Over tEpisodes and Mortality: A Post-hoc Analysis of Clinical Trials Data. Clinical Therapeutics. 2016, 8, 5, 1081-1093

¹² Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambaud I, d'Alteroche L, Dharancy S, et al. The use of rifaximin in the prevention of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. A randomized controlled trial. Annals of Internal Medicine. 2021. Online ahead of print.

¹³ Chautant F, Guillaume M, Robic MA, Cadranet JF, Peron JM, Lioson H, et al. Lessons from « real life experience » of rifaximin use in the management of recurrent hepatic encephalopathy. World Journal of Hepatology. 2020(12);1:10-20.

- Quatre études observationnelles réalisées à l'étranger (Pays-Bas, Royaume-Uni, Australie, Etats-Unis). Dans ces études, la posologie, et la durée des traitements ainsi que les conditions d'utilisation (prophylaxie primaire ou secondaire) de la rifaximine ne sont pas connues. La transposabilité des résultats de ces études à la pratique clinique en France est incertaine. Par conséquent, elles ne seront donc pas détaillées :
 - **L'étude Oey et al. 2019**¹⁴ observationnelle prospective ayant inclus 127 patients au cours d'une période de 26 mois aux Pays-Bas dont l'objectif était d'évaluer les données d'hospitalisation et la tolérance de la rifaximine.
 - **L'étude Hudson et al. 2017**¹⁵ observationnelle rétrospective, multicentrique menée au Royaume-Uni dans l'objectif de comparer le nombre de journées d'hospitalisation pour motif hépatique dans les 6 et 12 mois avant et après l'introduction de la rifaximine chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique.
 - **L'étude Bohra et al. 2020**¹⁶ observationnelle, rétrospective multicentrique menée en Australie qui a inclus 188 patients visant à définir les résultats cliniques des patients après un épisode d'EH.
 - **L'étude Tapper et al. 2020**¹⁷ rétrospective réalisée sur la base de données du système de santé américain et **l'étude Salehi et al. 2019**¹⁸ menée au Royaume-Uni dont l'objectif était d'examiner les effets de la rifaximine sur des patients inscrits sur la liste des transplantations hépatiques avec un diagnostic d'EH par rapport aux patients naïfs de rifaximine.
 - **Une revue de la littérature Hudson et al. 2019**¹⁹ évaluant les données publiées (efficacité et tolérance) sur la prise en charge pharmacologique à long terme de l'EH par le lactulose et/ou la rifaximine. Considérant l'hétérogénéité des schémas d'étude, des contextes de traitement et des populations de patients, ces données ne sont pas présentées.

Dans ces études, la posologie, la durée des traitements ainsi que les conditions d'utilisation (prophylaxie primaire ou secondaire) de la rifaximine ne sont pas connues.

Par ailleurs, les laboratoires ont fourni les résultats préliminaires de l'étude post-inscription en cours mise en place à la demande de la Commission de la Transparence (cf. rubrique 08. Données d'utilisation) et une analyse effectuée à partir des données nationales du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) sur une période de 5 ans entre 2014 et 2018 (cf. rubrique 0.8.5.2).

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques issues des essais cliniques déjà évaluées par la Commission (avis précédents du 18 novembre 2015)

A l'appui de sa demande d'inscription, les laboratoires avaient fait état de :

- l'étude RFHE3001 de phase III en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la rifaximine 550 mg deux fois par jour versus placebo, chez 299 patients avec antécédents d'EH associés à une cirrhose ou une hypertension portale, suivis pendant 6 mois ;

¹⁴ Oey RC, Buck LEM, Eler NS, van Buuren HR and de Man RA. The efficacy and safety of rifaximin- α : a 2-year observational study of overt hepatic encephalopathy. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2019;12:1-10.

¹⁵ Hudson M, Radwan A, di Maggio P, Cipelli R, Ryder SD, Dillon JF, et al. The impact of rifaximin- α on the hospital resource use associated with the management of patients with hepatic encephalopathy: a retrospective observational study (IMPRESS). *Frontline Gastroenterology* 2017;0:1-9.

¹⁶ Bohra A, Worland T, Hui S, Terbah R, Farrell A, Robertson M. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis treated with current standards of care. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(18):2221-31.

¹⁷ Tapper EB, Aberasturi D, Zhao Z, Hsu CY, Parikh ND. Outcomes after hepatic encephalopathy in population-based cohorts of patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020;51:1397-1405.

¹⁸ Salehi S, Tranah TH, Lim S, Heaton N, Heneghan M, Aluvihare V, et al. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. *Alimentary, Pharmacology & Therapeutics*. 2019;50:435-41.

¹⁹ Hudson M and Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2019;31:434-50

- l'étude de suivi en ouvert 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.

► 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 hépatiques²⁰ 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)²¹ ≤ 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.

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'astérisis²² (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'astérisis d'un échelon chacun pour les patients qui affichaient un score de Conn de 0 au début de l'étude.

Résultats 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'astérisis 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 d'événements	13	20
Probabilité d'événements	0,09 (0,02)	0,13 (0,03)
28 à < 56		
Nb d'événements	4	23
Probabilité d'événements	0,03 (0,02)	0,17 (0,03)
56 à < 84		
Nb d'événements	6	14
Probabilité d'événements	0,05 (0,02)	0,12 (0,03)
84 à < 140		

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² L'astérisis (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.

Nb d'événements	7	10
Probabilité d'événements	0,06 (0,02)	0,10 (0,03)
140 à < 168		
Nb d'événements	1	6
Probabilité d'événements	0,01 (0,01)	0,07 (0,03)
≥ 168		
Nb d'événements	0	0
Probabilité d'événements	-	-
Nombre cumulé d'événements	31 HR 0,421 ; IC 95% [0,276 ; 0,641]	73

Dans l'étude RFHE3001, au cours des 6 mois de traitement, le risque d'apparition d'une EH a été significativement réduit dans le groupe rifaximine²³ par rapport au placebo : HR 0,421, IC à 95% 0,276 à 0,641 ; p<0,0001.

Au total, 31 des 140 patients (22 %) du groupe rifaximine et 73 des 159 patients (46 %) du groupe placebo ont présenté un épisode d'EH clinique pendant la période de 6 mois. La rifaximine a réduit de 58 % le risque d'épisodes d'EH (p < 0,0001) et de 50 % le risque d'hospitalisations lié à l'EH (p < 0,013) par rapport au placebo.

► 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 ≥ 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'astérixis : 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 %).

²³ A noter que près de 90% des patients ont été traités par du lactulose de façon concomitante.

Dans les avis du 18 novembre 2015^{1,2}, la Commission :

- A conclu que les données issues des études RFHE3001 et 3002 démontraient 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 au lactulose à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans,
- A précisé que des données sur les autres formes d'encéphalopathies ne sont pas disponibles,
- A souligné l'absence de données disponibles relatives au risque de sélection de germes résistants.

8.1.2 Nouvelles données issues de la méta-analyse (Wang et al.¹⁰)

Une revue systématique ayant identifié des études randomisées ou observationnelles évaluant l'association rifaximine et lactulose dans la prise en charge de l'EH entre janvier 2000 et février 2018 a conduit à l'élaboration d'une méta-analyse dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'association de la rifaximine au lactulose en comparaison au lactulose seul dans le cadre d'un traitement de l'EH.

Les critères principaux de jugement ont été :

- l'efficacité clinique (défini de façon binaire comme l'amélioration des signes cliniques de l'EH et de l'état neurologique ou une diminution significative de l'indice d'EH après traitement),
- la mortalité,
- la durée d'hospitalisation.

La tolérance a été un critère de jugement secondaire.

► Résultats

La méta-analyse a pris en compte les données de cinq essais randomisés^{24,25,26,27,28} et cinq études observationnelles^{29,30,31,32,33} regroupant un total de 2 276 patients (771 patients assignés au groupe association de rifaximine + lactulose et 1 505 patients assignés au groupe contrôle lactulose seul).

Caractéristiques des patients : Sur les 10 études considérées dans cette méta-analyse, la moitié comportaient des patients atteints d'EHC (*overt encephalopathy*) ; les profils cliniques des patients n'ont pas été décrits. La population étudiée au sein de cette méta-analyse correspond au périmètre de l'AMM mais ne correspond pas au périmètre du remboursement, à savoir la prévention des rechutes d'épisodes d'EHC récidivante avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique et sous réserve que les facteurs déclenchants aient été éliminés.

²⁴ Gao ZM. Clinical observation of rifaximin combined with lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy[J]. J China Tradit Chinese Med Inform. 2012;4(2):381

²⁵ Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2013;108(9):1458–63

²⁶ Gill ML, Niaz T, Aziz H, Khan S. P440 outcomes of rifaximin plus lactulose versus lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2014;60(1):S215–S215

²⁷ Courson A, Jones GM, Twilla JD. Treatment of Acute Hepatic Encephalopathy: Comparing the Effects of Adding Rifaximin to Lactulose on Patient Outcomes. J Pharm Pract. 2016;29(3):212–217.

²⁸ Hasan S, Datta S, Bhattacharjee S, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of a Combination of Rifaximin and Lactulose with Lactulose only in the Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy[J]. J Assoc Phys India. 2018;66:32

²⁹ Neff GW, Flamm SL, Mullen KD, et al. Su1298 Improved Outcomes in Hepatic Encephalopathy Using Rifaximin Monotherapy Compared to Rifaximin and Lactulose Combination Therapy. Gastroenterology. 2013;144(5):S451

³⁰ Miu H, Salim A, Afzal MS, Malik K, Amin J, Butt AK. Comparison of Rifaximin and Lactulose With Lactulose Alone in the Treatment of Acute Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis[J]. Proceeding S.Z.P.G.M.I. 2014;28(2):115–119.

³¹ Kang SH, Lee YB, Lee JH, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(9):845–855.

³² Kang SH, Lee YB, Lee JH, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(9):845–55

³³ Ahire K, Sonawale A. Comparison of Rifaximin Plus Lactulose with the Lactulose Alone for the Treatment of Hepatic Encephalopathy. J Assoc Physicians India. 2017;65(8):42.

Efficacité clinique (défini de façon binaire comme l'amélioration des signes cliniques de l'EH et de l'état neurologique ou une diminution significative de l'indice d'EH après traitement) : l'association rifaximine + lactulose a significativement augmenté l'efficacité clinique en comparaison au lactulose seul chez les patients souffrant d'EH (différence de risque (DR) = 0,19, IC_{95%} [0,09–0,29], p=0,0002) avec un indice d'hétérogénéité I² = 59%.

Après exclusion d'une étude DR=0,26 ; IC_{95%} [0,19 à 0,32] ; p<0,00001 ; I² =35%).

Une analyse poolée des trois essais randomisés incluant 342 patients a montré une augmentation statistiquement significative de l'efficacité clinique (DR=0,25 IC_{95%} [0,16 à 0,35] ; p < 0,00001 ; I² =0%).

Mortalité : 7 études rapportaient des données sur la mortalité, à savoir quatre études randomisées et trois études observationnelles impliquant 1 822 patients.

L'association rifaximine + lactulose a montré une réduction statistiquement significative de la mortalité chez les patients atteints d'EH par rapport au lactulose seul (DR = - 0,11, IC_{95%} [- 0,19 à - 0,03], p = 0,009) avec une hétérogénéité importante (I² =70%). Des analyses de sensibilité supplémentaires ont confirmé ces résultats. Notamment, une analyse poolée de deux essais randomisés (Sharma *et al* 2013 et Gill *et al* 2014), incluant 320 patients traités pendant une période allant jusqu'à 10 jours et suivis pendant l'hospitalisation a montré une réduction statistiquement significative de la mortalité (DR = - 0,22, IC_{95%} [- 0,33 à - 0,12] ; p < 0,0001 ; I² =0%).

Durée d'hospitalisation : 3 études rapportaient des données sur la durée d'hospitalisation.

Une analyse poolée de deux essais randomisés a montré que l'association a significativement diminué la durée de séjour à l'hôpital (Différence moyenne : -2,89 ; IC_{95%} [-3,52 à -2,25] ; p<0,00001).

Pour rappel, dans l'étude pivot RFHE3001 qui avait inclus 299 patients avec antécédents d'EH associée à une cirrhose ou une hypertension portale, suivis pendant 6 mois, parmi les critères secondaires de jugement hiérarchisés, le délai avant la première hospitalisation liée à l'EH a été évalué dans la population ITT.

Une diminution significative du risque d'hospitalisation pour encéphalopathie hépatique a été rapporté pendant la période de traitement de 6 mois dans le groupe rifaximine par rapport au groupe placebo : HR= 0,50, IC_{95%} : [0,29 à 0,87], p = 0,0129.

► Conclusion

Cette méta-analyse suggère une augmentation de l'efficacité clinique, une diminution de la mortalité et de la durée d'hospitalisation, dans la prise en charge de l'EH avec l'association de la rifaximine au lactulose en comparaison au lactulose seul. Cependant, ces effets sur les différents types d'EH restent incertains. Compte tenu de réserves méthodologiques, les résultats doivent être interprétés avec précaution (cf. rubrique 08.6 Résumé et Discussion).

08.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'est disponible.

► Rappel - Etude pivot RFHE3001 de phase 3⁵

Pour rappel, l'étude pivot RFHE3001 avait inclus 299 patients avec antécédents d'EH associée à une cirrhose ou une hypertension portale, suivis pendant 6 mois aux Etats-Unis (205 patients), Canada (14 patients) et Russie (80 patients).

La méthodologie de cette étude est décrite dans la rubrique 8.1.1 Rappel des données cliniques issues des essais cliniques déjà évaluées par la Commission (avis précédents du 18 novembre 2015).

Parmi les critères secondaires de jugement hiérarchisés, la qualité de vie a été évaluée à partir de la modification du score moyen de fatigue par rapport à l'inclusion d'après l'échelle CLDQ (*Chronic Liver Disease Questionnaire*).

Le questionnaire CLDQ inclut 29 items dans les 6 domaines suivants : symptômes abdominaux (3 items), fatigue (5 items), symptômes systémiques (5 items), activité (3 items), état émotionnel (8

items), état d'inquiétude (5 items). Les patients ont classé leur niveau de fatigue sur une échelle de 7 points allant de la pire réponse (1, degré élevé de fatigue) à la meilleure (7, fatigue minimale). Dans cette étude, le questionnaire CLDQ a été administré toutes les 4 semaines, et le temps d'apparition de l'EH a été enregistré.

Compte tenu de l'arrêt de la séquence hiérarchique en amont de ce critère (évolution du score de qualité de vie uniquement dans le domaine de la fatigue), aucune conclusion formelle ne pouvait être retenue.

► Publication Sanyal *et al.* 2011⁹

Par ailleurs, une analyse à caractère exploratoire de la qualité de vie évaluée dans un sous-groupe de patients randomisés de l'essai pivot RFHE3001 de phase III a été décrite dans la publication Sanyal *et al.* 2011. Le sous-groupe de patients étudiés correspondait uniquement aux patients inclus aux Etats-Unis et au Canada (le questionnaire CLDQ n'étant pas validé en russe).

Résultats

Dans ce sous-groupe de 219 patients (205 patients inclus aux Etats-Unis et 14 au Canada), 118 ont été randomisés dans le groupe placebo et 101 dans le groupe rifaximine.

Les caractéristiques de ces patients ont été similaires entre le groupe rifaximine et le groupe placebo.

Ces résultats issus de cette analyse en sous-groupe ont suggéré une amélioration de la qualité de vie des patients cirrhotiques ayant des récurrences d'EH dans chacun des domaines étudiés de l'échelle CLDQ (symptômes abdominaux, fatigue, symptômes systémiques, activité, état émotionnel, et état d'inquiétude).

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évaluées par la Commission (avis du 18 novembre 2015)

« 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 patients).

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. »

8.3.2 Nouvelles données issues de la méta-analyse¹⁰

Quatre études ont comparé les EI liés au traitement évalué. L'analyse compilée n'a pas mis en évidence de différence significative entre le traitement d'association et le lactulose seul (DR = -0,06 ; IC_{95%} [-0,24 à 0,13] ; p=0,56). Une étude a été jugée responsable d'une hétérogénéité importante (I²=90%). Après l'avoir exclue, l'I² a été réduite à 0%. L'analyse de sensibilité a été comparable (DR = 0,0 ; IC_{95%} [-0,03 à 0,02] ; p=0,63).

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TIXTAR (rifaximine) et de TARGAXAN (rifaximine) (version 5.0 du 20 juin 2016) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Diarrhée associée à <i>Clostridium difficile</i> - Réactions allergiques - Anomalies liées à l'INR
Risques importants potentiels	- Interactions médicamenteuses - Résistance croisée à la rifampicine - Mésusage dans des indications non autorisées - Mésusage dans la population pédiatrique - Manque d'efficacité
Informations manquantes	- Absence de données dans la population pédiatrique

8.3.4 Données issues des PSUR

Les laboratoires ont fourni les données de tolérance de 3 nouveaux PSUR couvrant la période de mai 2014 à février 2021. A la date du PSUR le plus récent (PSUR n°6 en date du 21/02/2021), la rifaximine dosée à 550 mg est maintenant enregistrée dans 30 pays (dont 18 dans l'Union Européenne). Ces trois PSUR n'ont mis en évidence aucun nouveau signal potentiel de tolérance lié à la rifaximine.

8.3.5 Données issues du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission, 3 modifications de RCP ont été réalisées, en mars 2016, décembre 2016 et février 2017 pour TIXTAR (rifaximine) et en avril 2016, octobre 2016 et janvier 2019 pour TARGAXAN (rifaximine), et concernent notamment les rubriques :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajout d'une mise en garde sur l'utilisation concomitante de rifaximine avec un inhibiteur de la glycoprotéine P comme la ciclosporine, ajout d'une mise en garde sur l'utilisation concomitante de rifaximine avec des anticoagulants oraux et l'impact sur l'INR.
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : ajout d'une mise en garde chez des patients traités par warfarine et ciclosporine.

De plus, une variation de type II portant sur un rectificatif d'AMM a été approuvée au niveau européen le 12 mars 2021 (Procédure numéro : NL/H/4511/001/II/016) et approuvée par l'ANSM le 22 juin 2021 pour TIXTAR (rifaximine) et le 23 mars 2021 pour TARGAXAN (rifaximine).

Il s'agit de modifications concernant les rubriques :

- 4.1 Indications thérapeutiques : suppression de la mention « Dans l'étude pivot, 91 % des patients prenaient du lactulose de façon concomitante »
- 4.2 Posologie : ajout de la mention citée précédemment et précision sur le fait qu'il s'agit d'un traitement « à long terme pour la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). »
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : précision apportée sur le fait que ce médicament est « sans sodium ».
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques : ajout de résultats sur la mortalité issus d'une méta-analyse (Wang *et al.*¹⁰¹⁰).

08.4 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT : Etude REALITY

Dans son avis d'inscription en date du 18/11/2015, la Commission de la Transparence a recommandé 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 ».

En réponse à sa demande, les laboratoires ont mis en place l'étude post-inscription observationnelle REALITY réalisée en milieu hospitalier et qui a débuté en 2020.

Dans le cadre de cette réévaluation, seuls des résultats préliminaires de cette étude sont disponibles.

► Méthode

L'étude REALITY est une étude observationnelle, prospective, transversale, multicentrique, réalisée dans les centres hospitaliers français métropolitains prenant en charge les patients cirrhotiques atteints d'EH.

Le protocole de cette étude prévoit l'inclusion de 230 patients dans 30 centres hospitaliers français sur une période de 24 mois.

L'objectif principal est de décrire les caractéristiques cliniques des patients traités par rifaximine dans la prise en charge de l'EH sur cirrhose en conditions réelles de pratique médicale.

Les objectifs secondaires sont de décrire l'utilisation des autres traitements préventifs des EHC, les facteurs précipitants des patients atteints d'EH et la prise en charge des facteurs précipitants.

Le recueil ne concerne qu'une seule visite au cours de laquelle le traitement par rifaximine est instauré.

Les centres participants incluent de manière consécutive tous les patients répondant aux critères d'inclusion et chaque centre peut inclure jusqu'à 12 patients : patient adulte, patient ayant une cirrhose (toutes étiologies), patient chez qui un traitement par rifaximine est prescrit pour l'EH, patient ne s'étant pas opposé à l'utilisation de ses données personnelles aux fins de l'étude.

Les patients en cours de traitement par rifaximine ou traités au cours des 3 mois précédant l'inclusion ont été exclus.

Le critère de jugement principal correspond aux données démographiques et biométriques (âge, sexe, poids et taille) des patients, aux antécédents médicaux et état clinique des patients, antécédents de maladie hépatique et antécédents d'EH, l'indication et les modalités d'initiation du traitement.

Les critères de jugement secondaires ont concerné le nombre et le pourcentage de patients ayant reçu précédemment du lactulose/lactilol et des antibiotiques par voie orale autres que la rifaximine en traitement préventif de l'EHC, les patients auxquels un traitement concomitant par lactulose/lactilol ou par antibiotiques par voie orale autres que la rifaximine a été prescrit, présentant chacun des facteurs précipitants identifiés et ayant reçu des soins spécifiques dédiés à la prise en charge des facteurs précipitants pendant toute la durée du dernier épisode d'EHC.

► Résultats

Le laboratoire a fourni les résultats de 93 patients cirrhotiques atteints d'EH recrutés du 5 juillet 2020 au 29 janvier 2021 dans 16 centres hospitaliers d'hépatogastroentérologie dont 75% était des centres hospitaliers et hôpitaux privés et inclus dans la population d'analyse.

Ces 93 patients constituent la population d'analyse de cette analyse intermédiaire.

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion

Les patients constituant la population d'analyse étaient majoritairement de sexe masculin (76,3 %), avec une moyenne d'âge de 63,4 ± 9,0 ans (étendue : 56 à 70 ans).

La cirrhose était d'étiologie alcoolique pour la majorité des patients (n=69 ; 75,0 %), métabolique pour 31,5 % (n=29) des patients, virale pour 10,9 % (n=10) et mixte pour 21,5 % (n=20). Sept patients (7,6 %) avaient une cirrhose avec une autre étiologie identifiée.

A l'inclusion, 65,6 % des patients avaient des antécédents d'ascite, 29,0 % des hémorragies liées à une hypertension portale, 18,3% une insuffisance rénale modérée ou sévère et 17,2 % des patients avaient eu ou avaient un carcinome hépatocellulaire. L'implantation d'un shunt intra-hépatique par voie transjugulaire avait été réalisée chez 11,8 % des patients. Dix-sept patients (18,3 %) avaient un antécédent d'insuffisance rénale modérée ou sévère et une minorité de patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque ou respiratoire et d'accident vasculaire cérébral (7,5 %, 7,5 % et 4,3 % respectivement). Seulement 5 patients (5,4 %) présentaient un antécédent ou une présence de maladie neurologique à l'inclusion.

Moins de la moitié des patients (44,1 %) ont déclaré avoir une consommation alcoolique excessive lors de l'inclusion dans l'étude et 40,9 % avaient un diabète.

Antécédents d'EHC et prise en charge

Les patients ont eu leur premier épisode d'EHC 0,6 mois (durée médiane ; étendue : 0 à 126 mois) avant leur inclusion dans l'étude. Quatre patients (4,3 %) n'ont pas eu d'épisode antérieur d'EHC dans les 24 mois précédents le début de traitement par rifaximine. Tous les autres patients (N = 89) ont eu au moins un épisode : 44 (47,3 %) ont eu entre 2 et 5 épisodes d'EHC et pour les 45 autres patients (48,4 %), le nombre d'épisodes d'EHC antérieurs n'a pas pu être déterminé et nécessite la confirmation de l'investigateur. Ces données seront obtenues pour l'analyse finale.

Concernant les hospitalisations, quatre patients (4,3 %) avaient été hospitalisés moins de deux fois avant de débiter le traitement par rifaximine- α , 40 (43,0 %) avaient été hospitalisés entre 2 et 5 fois et 1 patient (1,1 %) plus de 5 fois. Le nombre d'hospitalisations antérieures était indéterminé pour 48 patients (51,6 %) et sera également obtenu pour l'analyse finale.

Les patients ont eu leur dernier épisode d'EH, motivant la prescription de rifaximine, 0,1 mois (durée médiane ; étendue : 0 à 14,6 mois) avant leur inclusion dans l'étude. Lors de cet épisode, l'EH a été caractérisée d'épisodique pour près de la moitié des patients (56,5 %), de persistante pour 25,0 % et de récurrente pour 18,5 % des patients. La grande majorité des patients (90,3 %) ont été hospitalisés pour ce dernier épisode d'EH pour une durée médiane de 10,0 jours (étendue : 1 à 69 jours), principalement en unité conventionnelle (96,4 %). L'encéphalopathie constituait la raison principale d'hospitalisation (73,8 % des patients), suivi de l'ascite (45,2 %), d'infection(s) (19,0 %), d'hémorragie digestive (17,9 %) et d'insuffisance rénale (11,9 %). Au moins deux raisons d'hospitalisation ont été identifiées pour 63,1 % des patients.

Conditions de mise sous traitement par rifaximine

A l'instauration du traitement par rifaximine, la plupart des patients (78,5 %) était traitée pour un épisode d'EHC en cours, 9,7 % en prévention d'un épisode ultérieur après résolution du premier épisode et 4,3 % en prévention d'un épisode ultérieur après résolution d'au moins deux épisodes. Sept patients (7,5 %) ont reçu la rifaximine pour un épisode d'EH infra-clinique. Le score moyen de MELD était de $17,3 \pm 6,4$ points, correspondant à une mortalité attendue à 3 mois de 6,0 %. Près de la moitié des patients avait un score de Child-Pugh C (52,7 %), correspondant à une survie à 1 an de 45 % ; 38,5 % avaient un score de Child-Pugh B (survie à 1 an de 80 %) et 8,8% un score de Child-Pugh A (survie à 1 an de 100 %).

Paramètres biologiques au moment de l'instauration du traitement

Les patients de la population évaluable présentaient, au moment de l'instauration du traitement, une concentration sanguine en bilirubine totale de $66,5 \pm 77,1$ $\mu\text{mol/L}$, une albuminémie de $27,3 \pm 5,5$ g/L, une créatinémie de $83,3 \pm 53,9$ $\mu\text{mol/L}$, un taux de prothrombine de $53,8 \pm 15,4$ %, un INR de $1,7 \pm 0,5$, une ammoniémie veineuse de $74,8 \pm 29,4$ $\mu\text{mol/L}$, une natrémie de $135,9 \pm 5,1$ mEQ/L et un nombre de neutrophiles dans le liquide d'ascite de $258,3 \pm 642,6$ G/L. Cinq patients avaient une culture bactérienne positive du liquide d'ascite.

Traitements antérieurs et traitements concomitants à la prise de rifaximine

Pour les épisodes antérieurs d'EHC, 27,2 % des patients avaient reçu un traitement préventif et 55,9 % un traitement curatif parmi les traitements proposés. Le lactulose/lactitol a été reçu par 59,1 % des patients, majoritairement à visée curative (92,7 %, N = 51) ; 43,6 % (N = 24) des patients l'avaient reçu à titre préventif. Trois patients (3,2%) avaient reçu des antibiotiques oraux autres que la rifaximine à visée curative. Seuls 3 patients avaient reçu d'autres traitements.

Les traitements concomitants les plus fréquents de la rifaximine, étaient le lactulose/lactitol (83,9 %), des diurétiques (53,8 %), des inhibiteurs de la pompe à protons (50,5 %), des agents bloquants des récepteurs bêta-adrénergiques (38,7 %), des antibiothérapies autres que la rifaximine à des fins autres que l'EH (28,0 %) et des laxatifs (23,7 %).

Facteurs précipitants du dernier épisode d'EHC et prise en charge

Les facteurs précipitants les plus fréquemment associés au dernier épisode d'EHC étaient un usage de diurétiques (41,9 %), une consommation d'alcool (38,7 %), une insuffisance rénale (25,8 %), des troubles hydroélectrolytiques (22,6 %), une hémorragie digestive (21,7 %), un usage de psychotropes (19,4 %) et une infection du liquide d'ascite (15,1 %). Une majorité de patients (68,8 %) avaient au moins deux facteurs précipitants identifiés.

Les traitements les plus fréquents pour la prise en charge des facteurs précipitants lors du dernier épisode d'EHC étaient la réhydratation (52,7 %), des médicaments modifiant le transit intestinal (36,6 %), l'arrêt ou la réduction progressive des diurétiques (34,4 %), la correction des troubles hydroélectrolytiques (28,0 %) et le traitement de l'infection (24,7 %).

► Conclusion

Dans l'attente des résultats finaux, ces résultats préliminaires de l'études REALITY permettent de décrire l'utilisation de la rifaximine en conditions réelles de pratique médicale chez les patients atteints d'EH sur cirrhose mais restent parcellaires.

La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des résultats finaux de cette étude post-inscription.

08.5 Données d'utilisation

8.5.1 Rappel des données d'ATU

La rifaximine 550 mg, sous le nom de REFERO 550 mg, a fait l'objet d'une ATU nominative (dès juillet 2010), puis d'une ATU de cohorte à partir du 21 juillet 2014 (1 577 patients inclus au 2 juin 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) ». Une AMM selon une procédure de reconnaissance mutuelle a ensuite été octroyée le 25/02/2015.

Dans les avis du 18 novembre 2015^{Erreur ! Signet non défini..2}, les données d'ATU de cohorte entre le 23 juillet 2014 et le 22 janvier 2015 relatives à 1 101 patients inclus ont été analysées.

Pour rappel, 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 et 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 et 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 et 55 patients (19%) avaient un score MELD > 20.

En termes de données de suivi, le premier patient avait été inclus dans l'ATU de cohorte le 23 juillet 2014. Au 22 janvier 2015, 277 fiches de suivi de traitement ont été reçues. L'analyse de ces fiches de suivi à 3 mois avait démontré 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.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée issue de l'ATU de cohorte.

8.5.2 Données PMSI-MCO³⁴

A l'appui de la demande de réévaluation de la population cible, les laboratoires ont fourni une estimation à partir d'une analyse des données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) réalisée à son initiative (cf. rubrique 010.3 Population cible)

L'objectif principal de cette étude était d'identifier et de décrire la population et le parcours de patients pris en charge dans un établissement de santé pour encéphalopathie hépatique clinique (EHC) sur une période de 5 ans, entre 2014 et 2018.

► Méthode appliquée

L'analyse a été réalisée à partir des données nationales du PMSI MCO (Médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie), sur la période de 2014 à 2018.

Compte tenu de l'absence de spécificité de codage de l'EHC dans la classification CIM10, un algorithme de sélection des patients hospitalisés pour une EHC a été établi à partir de l'expression des principaux symptômes de la pathologie regroupée en 3 ensembles :

- Patients cirrhotiques (ensemble A) : code K70 « Maladie alcoolique du foie » pour 6 types d'atteintes (séjours K700 « Cirrhose alcoolique graisseuse du foie », K701 « Hépatite alcoolique », K702 « Fibrose et sclérose alcoolique du foie », K703 « Cirrhose alcoolique », K704 « Insuffisance hépatique alcoolique », K709 « Maladie alcoolique du foie, sans précision »)
On note que les cirrhoses d'origine dysmétabolique ou virale n'ont pas été incluses.
- Atteintes neurologiques (ensemble B) : Séjours R40 « Coma » ou R41 « Autres symptômes relatifs aux fonctions cognitives et à la conscience » ou E88 « Autres anomalies métaboliques » ou G92 « Encéphalopathie toxique » ou G93 « Autres affections du cerveau ».
- Atteintes hépatiques (ensemble C) : Séjours K72 « Insuffisance hépatique » ou R18 « Ascite » ou R17 « Ictère ».

Sont pris en compte, les patients ayant cumulé un ou plusieurs séjours durant la période étudiée avec au moins un des codes de la combinaison AB, c'est-à-dire, patients présentant tous une maladie alcoolique du foie (sous-ensemble A - K70) et une atteinte neurologique (sous-ensemble B - R40 ou R41 ou G92 ou G93 ou E88). De plus, certains patients ont eu d'autres atteintes hépatiques (sous-ensemble C – K72, R18, R17).

³⁴ Rapport d'étude PMSI – Etude d'identification des patients atteints d'encéphalopathie hépatique clinique (EHC) – 8 avril 2021

Les codes ont été recherchés en DP (Diagnostic principal) ou DR (Diagnostic relié) ou DAS (Diagnostic associé significatif) sur la période analysée, qu'ils soient présents dans le même ou dans des séjours différents.

Les patients dont les profils ou les parcours pouvaient présenter des erreurs de cohérence ou de codage ont été exclus. Les *Prestation inter établissement (PIE)* ont également été exclus ainsi que les patients de moins de 18 ans.

► Résultats issus de l'extraction

Nombre de patients identifiés

L'étude a ainsi dénombré qu'entre 2014 et 2018, 57 191 patients atteints d'EHC avec un âge moyen de 63,8 ans ont été pris en charge à l'hôpital.

Hospitalisations

L'étude rapporte que chaque année, plus de 20 000 patients ont été hospitalisés pour le diagnostic EHC en DP ou DR ou DAS.

Parmi eux, 85% des patients ont été hospitalisés au moins deux fois pour une prise en charge d'EHC en DP/DR/DAS ; soit chaque année entre 11 500 et 13 500 patients. Il est également rapporté un taux de décès annuel entre 6,9% et 10,6% et un taux de décès de 46,5% sur l'ensemble des 5 années étudiées.

Tableau : Episodes d'hospitalisation sur la période 2014-2018 (DP/ DR/DAS)

Période	2014	2015	2016	2017	2018
Patients hospitalisés avec EHC (n)	21 482	23 755	24 290	22 752	19 328
Patients avec un séjour dans l'année (n)	9 290	10 559	10 553	9 535	7 845
Patients hospitalisés ≥ 2 fois dans l'année (n, %)	12 192 (57%)	13 196 (56%)	13 737 (57%)	13 217 (58%)	11 483 (59%)

S'agissant des séjours en DP/DR/DAS, le taux d'admission à l'hôpital via les urgences est de 34 % avec une moyenne de 25 000 passages par les urgences par an et 15% des séjours sont réalisés en soins critiques (réanimation ou Unité de surveillance continue (USC)).

► Discussion

Les données de cette analyse portant sur 5 années consécutives consolidées (2014-2018) sont fiables et homogènes en termes de règles et de nomenclatures de codage. Les données exclues sont logiques (séjours en erreurs de codage ou avec problème technique empêchant le chaînage). Néanmoins, le nombre d'exclusions n'est pas précisé.

L'algorithme prend en compte les patients ayant des séjours avec au moins un des codes présents pour les deux premières catégories, c'est-à-dire que le patient est sélectionné si au cours de la même année, on retrouve à la fois un code « maladie alcoolique du foie » et un code « atteintes neurologies ». La troisième catégorie (atteintes hépatiques) reste documentaire.

Les décès recensés correspondent aux seuls décès intra-hospitaliers mais cette sous-estimation connue n'a pas de conséquence sur l'analyse.

Les conclusions retenues sont faites uniquement sur la population issue de l'ensemble des diagnostics DP/DR/DAS.

► Conclusion

Au total, et malgré les réserves décrites, selon l'estimation basée sur la population issue de l'ensemble des diagnostics codés en DP/DR/DAS permettant d'extraire le plus de patients possibles, chaque année, plus de 20 000 patients ayant une EHC sont hospitalisés en France dont 11 500 à 13 500 patients sont hospitalisés deux fois et plus pour EHC.

08.6 Résumé & discussion

Il s'agit de la réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence des spécialités TIXTAR (rifaximine) et TARGAXAN (rifaximine) dans son AMM à savoir « la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus ».

Pour rappel, les données déjà évaluées portaient sur :

- 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 299 patients avec antécédents d'EH associés à une cirrhose ou une hypertension portale 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.

Dans l'étude de phase III 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 à 0,641] ; p<0,0001.

Dans l'étude de suivi 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 le groupe des nouveaux patients (41,3%) et 31/70 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 %).

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.

► Nouvelles données d'efficacité (dont qualité de vie)

Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle étude randomisée comparative pertinente n'a été déposée.

Les nouvelles données fournies reposent principalement sur :

- une méta-analyse (Wang *et al.* 2019¹⁰) réalisée à partir de cinq essais randomisés et cinq études observationnelles (incluant 2 276 patients) dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'association de la rifaximine au lactulose en comparaison au lactulose seul dans le cadre d'un traitement de l'EH ;
- une publication sur la qualité de vie (Sanyal *et al.* 2011⁹) issue d'une sous population de l'étude pivot RFHE3001 ;
- les résultats préliminaires de l'étude post-inscription en cours, mise en place à la demande de la Commission de la Transparence dans les avis d'inscription du 18 novembre 2015^{1,1} ;
- une analyse effectuée à partir des données nationales du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) sur une période de 5 ans entre 2014 et 2018.

Depuis la précédente évaluation, une méta-analyse ayant comparé l'association rifaximine + lactulose au lactulose seul a été publiée (Wang *et al.* 2019). Les données issues de cette méta-analyse ont suggéré une augmentation de l'efficacité clinique, une diminution de la mortalité et de la durée de séjour à l'hôpital, avec l'association de la rifaximine au lactulose en comparaison au lactulose seul. Néanmoins, les résultats doivent être interprétés avec précaution compte tenu des faiblesses méthodologiques avec notamment :

- la prise en compte d'études observationnelles et d'études randomisées qui est critiquable, d'autant que l'on ne peut s'assurer de l'absence de biais de confusion dans l'estimation de l'effet traitement qu'elles fournissent pour les études observationnelles. Une surestimation de l'effet (sur un critère clinique peu valide) ne peut être écartée (ce qui se constate bien sur la mortalité).

- ces études ont évalué le traitement sur une durée d'environ 10 jours ce qui ne correspond pas au caractère préventif de l'indication de l'AMM.
- la méta-analyse a considéré 10 études dont 2 études provenant uniquement d'abstracts (l'étude observationnelle Neff *et al* 2013 et l'étude randomisée Gill *et al* 2014).
- une hétérogénéité substantielle rapportée ($I^2 = 35\%$ pour l'efficacité clinique et 70% pour la mortalité)
- l'analyse du critère clinique ne repose que sur 6 études : 3 études randomisées contrôlées et 3 études observationnelles. Cependant, l'essai randomisé Hasan *et al.* 2018 (de qualité dite élevée) ne participe pas à l'effet estimé sur le critère clinique alors que sa différence de risque est négative (-2%), en défaveur de l'association. Il convient également de souligner que deux des trois études randomisées retenues (Courson 2015 et Hasan 2018) ne démontrent pas d'effet sur la mortalité, avec une différence de risque en défaveur de l'association.
- cette méta-analyse n'intègre pas les résultats de l'étude pivot RFHE3001 alors que, dans cette étude pivot, près de 90% des patients ont été traités par du lactulose de façon concomitante.

Une analyse à caractère exploratoire de la qualité de vie (Sanyal *et al* 2011) réalisée à partir d'un sous-groupe de patients randomisés de l'essai pivot RFHE3001 de phase 3 (patients inclus aux Etats-Unis et au Canada) a suggéré une amélioration de la qualité de vie des patients cirrhotiques ayant des récurrences d'EH dans chacun des domaines étudiés de l'échelle CLDQ (symptômes abdominaux, fatigue, symptômes systémiques, activité, état émotionnel, et état d'inquiétude).

► Tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié à partir des données issues de trois PSURs concernant la période allant du 30 mai 2014 au 21 février 2021.

Les risques importants identifiés au PGR sont les diarrhées associées à *Clostridium difficile*, des réactions allergiques et des anomalies liées à l'INR.

► Données PMSI

Les données issues d'une analyse du PMSI MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) a permis d'identifier et de décrire la population et le parcours de patients pris en charge dans un établissement de santé pour EH chronique sur une période de 5 ans, entre 2014 et 2018.

Selon ces données, plus de 20 000 patients ayant une EH chronique sont hospitalisés en France dont 11 500 à 13 500 patients sont hospitalisés deux fois et plus pour EH chronique ce qui justifie une réévaluation de la population cible (cf. rubriques 10.2 et 10.4 Population cible).

► Etude post-inscription REALITY mise en place à la demande de la CT

Les laboratoires ont fourni des résultats préliminaires de l'étude post-inscription REALITY observationnelle, prospective, transversale, réalisée dans les centres hospitaliers français métropolitains prenant en charge les patients cirrhotiques atteints d'EH et dont l'objectif était 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 ».

Dans l'attente de l'inclusion de 230 patients dans 30 centres hospitaliers français sur une période de 24 mois, les laboratoires ont fourni les résultats intermédiaires et parcellaires de 93 patients cirrhotiques atteints d'EH recrutés du 5 juillet 2020 au 29 janvier 2021 dans 16 centres hospitaliers d'hépatogastroentérologie.

La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des résultats finaux de cette étude post-inscription.

► Discussion

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance déjà disponibles et des nouvelles données déposées dans le cadre de cette réévaluation et malgré les limites méthodologiques identifiées, il est attendu un impact supplémentaire de TIXTAR (rifaximine) et de TARGAXAN (rifaximine) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, TIXTAR (rifaximine) et TARGAXAN (rifaximine) apportent une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

08.7 Programme d'études

Le laboratoire n'a pas cité d'étude.

La recherche documentaire a retrouvé la publication Bureau *et al.* 2021¹² (indication hors AMM).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge repose sur l'identification et la correction des facteurs déclenchants (infection, hémorragie digestive, consommation excessive de protéines, 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-protidique³⁵. 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.

Place de TIXTAR (rifaximine) ou TARGAXAN (rifaximine) dans la stratégie thérapeutique :

En se fondant sur les données cliniques disponibles, la rifaximine principalement utilisée en association au lactulose peut être proposée en prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique, chez les patients adultes avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique uniquement après avoir éliminé les facteurs déclenchants.

Dans les autres situations, à ce jour, la rifaximine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 TIXTAR (rifaximine)

10.1.1 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, le pronostic vital peut être engagé.
- ▶ La rifaximine est un traitement à visée préventive qui a démontré son efficacité en association au 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 reste important chez ces patients.

³⁵ EASL. 21014. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 27/34
Avis version définitive

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.

► Outre TARGAXAN (rifaximine), il existe des alternatives thérapeutiques représentées par le lactulose (DUPHALAC) et le lactitol (IMPORTAL).

► TIXTAR (rifaximine) est un traitement de première intention 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).

Dans les autres situations, TIXTAR (rifaximine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence de l'encéphalopathie hépatique clinique, avec un risque d'hospitalisations prolongées ou répétées en cas d'encéphalopathie hépatique récidivante,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse supplémentaire au besoin identifié compte tenu des données disponibles issues des études pivotales et des nouvelles données malgré les réserves émises (cf. rubrique 08.6 Résumé & discussion) :
 - démontrant l'efficacité de la rifaximine en association avec le lactulose versus placebo en termes de risque d'apparition d'une EH clinique récidivante, à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans
 - montrant une réduction de la mortalité, et ce malgré des réserves méthodologiques,
 - suggérant une amélioration de la qualité de vie
- d'un impact supplémentaire potentiel sur l'organisation des soins du fait de la diminution du risque d'hospitalisation,

TIXTAR (rifaximine) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TIXTAR (rifaximine) reste 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.

Le service médical rendu reste insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 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 dans les autres situations.

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

10.1.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► **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 :**

Compte tenu :

- des données issues des études pivotales déjà évaluées (RFHE3001 en double aveugle et RFHE3002 de suivi en ouvert) ayant démontré l'efficacité de la rifaximine 550 mg versus placebo en termes de risque d'apparition d'une EH clinique récidivante, en association au lactulose à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans

- des nouvelles données disponibles de morbi-mortalité issues principalement de la méta-analyse mais comportant des réserves méthodologiques,
- du besoin médical important compte tenu du risque de récurrence élevé chez des patients ayant déjà eu deux antécédents d'encéphalopathie hépatique,

la Commission considère que TIXTAR (rifaximine) apporte une amélioration du service médical rendu 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).

► **Dans les autres situations** : Sans objet

010.2 Population cible

La population cible de TIXTAR (rifaximine) est limitée 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).

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence/ la prévalence de TIXTAR (rifaximine) n'a été retrouvée.

En faisant l'hypothèse que la prise en charge 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 est stable, le nombre de patients avec cette indication peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie

A l'appui de sa demande de réévaluation de la population cible de TIXTAR (rifaximine), le laboratoire a fourni une estimation à partir d'une analyse des données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) réalisée à son initiative, sur une période de 5 ans entre 2014 et 2018 (cf Rubrique 8.5.2 Données PMSI-MCO).

Cette analyse est basée sur la population issue de l'ensemble des diagnostics codés pour sélectionner les pathologies d'intérêt (code CIM10) : maladie alcoolique du foie (codes : K70.-), appelés « patients cirrhotiques », atteintes neurologiques (codes : R40.-, R41.-, E88.-, G82 et G93.- et atteintes hépatiques (codes : K72.-, R18 et R19.-) que ce soit en diagnostic principal, relié ou associé.

Cette analyse de la base nationale de données PMSI MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) a permis d'identifier qu'environ 20 000 patients ayant une EHC ont été hospitalisés en France entre 2014 et 2018 dont 11 500 à 13 500 patients ont été hospitalisés deux fois et plus pour EHC.

► Conclusion

Sur ces bases, la population cible de TIXTAR (rifaximine) est estimée à 11 500 à 13 500 patients par an.

010.3 TARGAXAN (rifaximine)

10.3.1 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, le pronostic vital peut être engagé.

► La rifaximine est un traitement à visée préventive qui a démontré son efficacité en association au 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 reste 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.

► Outre TIXTAR (rifaximine), il existe des alternatives thérapeutiques représentées par le lactulose (DUPHALAC) et le lactitol (IMPORTAL).

► TARGAXAN (rifaximine) est un traitement de première intention 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).

Dans les autres situations, TARGAXAN (rifaximine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence de l'encéphalopathie hépatique clinique, avec un risque d'hospitalisations prolongées ou répétées en cas d'encéphalopathie hépatique récidivante,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse supplémentaire au besoin identifié compte tenu des données disponibles issues des études pivotales et des nouvelles données malgré les réserves émises (cf. rubrique 08.6 Résumé & discussion) :
 - démontrant l'efficacité de la rifaximine en association avec le lactulose versus placebo en termes de risque d'apparition d'une EH clinique récidivante, à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans
 - montrant une réduction de la mortalité, et ce malgré des réserves méthodologiques,
 - suggérant une amélioration de la qualité de vie
- d'un impact supplémentaire potentiel sur l'organisation des soins du fait de la diminution du risque d'hospitalisation,

TARGAXAN (rifaximine) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TARGAXAN (rifaximine) reste 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. Le service médical rendu reste insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 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 dans les autres situations.

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

10.3.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► **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 :**

Compte tenu :

- des données issues des études pivotales déjà évaluées (RFHE3001 en double aveugle et RFHE3002 de suivi en ouvert) ayant démontré l'efficacité de la rifaximine 550 mg versus

placebo en termes de risque d'apparition d'une EH clinique récidivante, en association au lactulose à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans

- des nouvelles données disponibles de morbi-mortalité issues principalement de la méta-analyse mais comportant des réserves méthodologiques,
- du besoin médical important compte tenu du risque de récurrence élevé chez des patients ayant déjà eu deux antécédents d'encéphalopathie hépatique,

la Commission considère que TIXTAR (rifaximine) apporte une amélioration du service médical rendu 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).

► **Dans les autres situations** : Sans objet

010.4 Population cible

La population cible de TARGAXAN (rifaximine) est limitée 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).

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence/ la prévalence de TARGAXAN (rifaximine) n'a été retrouvée.

En faisant l'hypothèse que la prise en charge 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 est stable, le nombre de patients avec cette indication peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie

A l'appui de sa demande de réévaluation de la population cible de TARGAXAN (rifaximine), le laboratoire a fourni une estimation à partir d'une analyse des données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) réalisée à son initiative, sur une période de 5 ans entre 2014 et 2018 (cf Rubrique 8.5.2 Données PMSI-MCO).

Cette analyse est basée sur la population issue de l'ensemble des diagnostics codés pour sélectionner les pathologies d'intérêt (code CIM10) : maladie alcoolique du foie (codes : K70.-), appelés « patients cirrhotiques », atteintes neurologiques (codes : R40.-, R41.-, E88.-, G82 et G93.- et atteintes hépatiques (codes : K72.-, R18 et R19.-) que ce soit en diagnostic principal, relié ou associé.

Cette analyse de la base nationale de données PMSI MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) a permis d'identifier qu'environ 20 000 patients ayant une EHC ont été hospitalisés en France entre 2014 et 2018 dont 11 500 à 13 500 patients ont été hospitalisés deux fois et plus pour EHC.

► **Conclusion**

Sur ces bases, la population cible de TARGAXAN (rifaximine) est estimée à 11 500 à 13 500 patients par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement**

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

► **Demandes de données**

La Commission rappelle qu'elle souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude post-inscription REALITY en cours.

► **Autres demandes**

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

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>TIXTAR 550 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 56 (CIP : 34009 300 096 6 6) <u>TARGAXAN 550 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 56 (CIP : 34009 300 134 1 0)
Demandeur	TIXTAR (rifaximine) : ALFASIGMA FRANCE TARGAXAN (rifaximine) : NORGINE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>TIXTAR (rifaximine) :</u> Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 25/02/2015, dernier rectificatif en date du 22/06/2021 PGR (version 5.0 du 20/06/2016) <u>TARGAXAN (rifaximine) :</u> Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 17/04/2015, dernier rectificatif en date du 24/03/2021 PGR (version 5.0 du 20/06/2016)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>TIXTAR (rifaximine) :</u> Liste I ATU nominative en juillet 2010 puis depuis le 21 juillet 2014 ATU de cohorte sous le nom de REFERO 550 mg. Depuis le 25/02/2015 seul TIXTAR 550 mg est dans un régime de post ATU. <u>TARGAXAN (rifaximine) :</u> Liste I ATU nominative en juillet 2010 puis depuis le 21 juillet 2014 ATU de cohorte sous le nom de REFERO 550 mg. Depuis le 25/02/2015 seul TIXTAR 550 mg est dans un régime de post ATU.
Code ATC	A07AA11 Rifaximine

013 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'astérixis :

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