

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TIXTAR (rifaximine), anti-infectieux intestinal

Progrès thérapeutique mineur 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

L'essentiel

- ▶ TIXTAR a l'AMM dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique 5e^o clinique chez les adultes.
- ▶ Son efficacité a été démontrée versus placebo en termes de risque d'apparition d'une encéphalopathie hépatique clinique récidivante, en association avec le lactulose à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans.
- ▶ Il n'y a pas de données disponibles relatives au risque de sélection de germes résistants.
- ▶ Compte tenu des données cliniques disponibles, il doit être réservé aux 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.

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 ventilation artificielle peut s'avérer nécessaire. Enfin, la transplantation hépatique peut être nécessaire en cas d'encéphalopathie hépatique chronique réfractaire et/ou récidivante mais elle ne peut être réalisée que chez une minorité de malades.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
TIXTAR peut être proposé en cas d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante, c'est-à-dire chez les adultes avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique uniquement après avoir éliminé les facteurs déclenchants.

Données cliniques

- Dans l'étude de phase III, au cours des 6 mois de traitement, le risque d'apparition d'une encéphalopathie hépatique a été significativement réduit dans le groupe rifaximine par rapport au placebo : HR 0,421, IC 95% [0,276 ; 0,641], p<0,0001.
- Dans une étude de suivi ouverte, après 2 ans, des épisodes d'encéphalopathie hépatique 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 ci-dessus (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 %).

- Ces données démontrent l'efficacité de la rifaximine 550 mg 2 fois par jour versus placebo en termes de risque d'apparition d'une encéphalopathie hépatique clinique récidivante, en association avec le lactulose à 6 mois avec un maintien de l'efficacité à 2 ans. Aucune donnée n'est disponible sur les autres formes d'encéphalopathies.
- Selon l'AMM, les effets indésirables les plus fréquemment observés (>10%) ont été : ascite, nausées, œdèmes périphériques, vertiges, dépression, céphalées, dyspnée, douleurs abdominales, rash, prurit, spasmes musculaires, arthralgie.
- La Commission souligne l'absence de données disponibles relatives au risque de sélection de germes résistants.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TIXTAR est :
 - important uniquement dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante (avec au moins 2 antécédents d'encéphalopathie hépatique) et après élimination des facteurs déclenchants.
 - Insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients.
- 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).
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 18 novembre 2015 (CT-14418-14494) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »