



(20376), Xifaxan, Norgine AG Neuaufnahme in Spezialitätenliste per 1. September 2015

1 Zulassung Swissmedic

Xifaxan wurde von Swissmedic per 19. März 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

Xifaxan 550 mg ist zur Verminderung des Wiederauftretens von Episoden einer manifesten hepatischen Enzephalopathie bei Patienten ≥ 18 Jahren mit hepatischer Zirrhose indiziert.

In der Pivotal-Studie haben 91% der Patienten begleitend Lactulose angewendet. Unterschiede in der Wirksamkeit von Xifaxan bei Patienten, die keine Lactulose einnahmen, konnten nicht evaluiert werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollen beachtet werden, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung der Zunahme der Antibiotikaresistenz.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Xifaxan ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Rifamycine. Es bindet irreversibel an die Beta-Untereinheit der bakteriellen DNA-abhängigen RNA-Polymerase und hemmt so die bakterielle RNA-Synthese. Xifaxan kann die Teilung der Harnstoff desaminierenden Bakterien hemmen und reduziert dadurch die Produktion von Ammoniak und anderen Substanzen, die für die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie (HE) vermutlich von Bedeutung sind.

Studie Nr. 1: Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy, Bass N et al. NEJM 2010; 362;12:1071-1081 (RFHE3001)

In der prospektiven, multizentrischen, 1:1 randomisierten Phase III Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Rifaximin 2x550mg/d (n=140) gegenüber Placebo (n=159) in 299 erwachsene Patienten mit rezidivierender HE in Remission über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht. Patienten mit einem MELD-Score >25 wurden nicht in die Studie aufgenommen. 91% der Patienten erhielten zusätzlich zur Studienmedikation eine während der Studie konstant bleibende mittlere Tagesdosis Lactulose. Im Primären und sekundären Endpunkt wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Tabelle 1: Primärer Endpunkt: Zeit bis zur ersten manifesten HE-Durchbruch-Episode:

| | Rifaximin | Placebo | |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|---|
| Mittlere Dauer unter Therapie | 130 \pm 56 Tage | 106 \pm 63 Tage | |
| Durchbruch-Episoden | 22.1% (31/140) | 45.9% (73/159) | HR 0.42 (95%CI: 0.28-0.64; p<0.001) Risikoreduktion: 58%, NNT=4 |

Tabelle 2: Sekundärer Endpunkt: Zeit bis zur ersten HE-bedingten Hospitalisation:

| | Rifaximin | Placebo | |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|---|
| Mittlere Dauer unter Therapie | 130±56 Tage | 106±63 Tage | |
| Hospitalisationen | 13.6% (19/140) | 22.6% (73/159) | HR 0.50 (95%CI: 0.2-0.87; p=0.01) Risikoreduktion: 50%, NNT=9 |

Studie Nr. 2: Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014; 12:1390-1397 (RFHE3002), Mullen KD et al.

In der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Erhaltungsstudie wurde die Langzeitsicherheit von Rifaximin 2x550mg/Tag während mindestens 24 Monaten an insgesamt 322 Patienten untersucht. 152 Patienten wurden aus der Studie RFHE3001 übernommen (70 aus der Rifaximin Gruppe, 82 aus der Placebo-Gruppe). Dazu kamen 170 neue Patienten mit rezidivierender HE. Die Langzeitanwendung über 24 Monate führte zu einer reduzierten generellen und HE-bezogenen Hospitalisationsrate im Vergleich zu Placebo. Die HE-bezogene Hospitalisationsrate war vergleichbar zur Hospitalisationsrate im Rifaximin Arm in der Studie von Bass N. et al. In der Langzeitanwendung von Rifaximin wurden keine erhöhte Anzahl an C. difficile-Infektionen oder Antibiotika Resistenzen festgestellt.

Studie Nr. 3: Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:853-861, Sanyal A et al.

In der multizentrischen, randomisierten placebo-kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie wurde der Einfluss von Rifaximin 2x550mg täglich (n=101) gegenüber Placebo (n=118) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) von Zirrhose-Patienten mit HE über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Rifaximin im Vergleich zu Placebo in allen Bereichen signifikant verbessert.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit:

Die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen insgesamt, von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, sowie die Zahl der Studienabbrüche aufgrund schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen waren in der Rifaximin- und der Placebo-Gruppe ähnlich. Häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Nausea, Diarrhö, Fatigue, Periphere Ödeme, Aszites und Pruritus.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung:

Von Xifaxan wird eine Packungsgrösse à 56 Filmtabletten zu 550mg angeboten. Die empfohlene Dosis beträgt 550mg zweimal täglich. Eine Packung deckt einen Monatsbedarf ab.

Medizinischer Bedarf:

Die HE ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose. Sie führt zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und zu einer erhöhten Mortalität (Bass M.N. et. al). In der Indikation HE werden aktuell Duphalac (Lactulose) und Importal (Lactitol) durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet. Gemäss Beurteilung des BAG deckt Xifaxan als Dauertherapie in der Sekundärprophylaxe bei schweren Fällen mit häufigen oder schwer verlaufenden Episoden einer hepatischen Enzephalopathie, einen wichtigen medizinischen Bedarf ab.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

„Zur Verminderung des Wiederauftretens von Episoden einer manifesten hepatischen Enzephalopathie bei Patienten \geq 18 Jahren mit hepatischer Zirrhose als Zusatztherapie zu nicht-resorbierbaren Disacchariden.“

- Ohne therapeutischen Quervergleich, da aktuell in der Indikation hepatische Enzephalopathie Duphalac (Lactulose) und Importal (Lactitol) durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet werden. Xifaxan kommt nur zur Anwendung, wenn diese Arzneimittel alleine nicht ausreichend wirken. Damit entfällt ein Vergleich mit Duphalac oder Importal.

- Zu folgenden Preisen:

| Galenische Form | Fabrikabgabepreis (FAP) | Publikumspreis (PP) |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 56 Filmtabletten Xifaxan 550mg | Fr. 346.00 | Fr. 413.60 |