

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DO MEDICAMENTO

DCI – Rifaximina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5557632	Refero	14 unidade(s), Comprimido revestido por película, doseado a 550 mg	Alfasigma Portugal, Lda.
5557665	Refero	56 unidade(s), Comprimido revestido por película, doseado a 550 mg	

Data de autorização: 10/10/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 1.1.1.11 Outros antibacterianos

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Refero é indicado para a redução da recorrência de episódios de encefalopatia hepática franca em doentes com idade $\geq$ a 18 anos. No estudo essencial, 91% dos doentes utilizavam concomitantemente lactulose. Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Redução da recorrência de episódios de encefalopatia hepática franca em doentes com idade superior a 18 anos.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Redução da recorrência de episódios de encefalopatia hepática franca em doentes com idade superior a 18 anos, em doentes que não atingiram um controlo adequado da encefalopatia hepática com doses máximas toleradas de lactulose, com pelo menos 2 episódios anteriores de encefalopatia hepática por cirrose hepática nos últimos 6 meses.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Vantagem terapêutica acrescentada major do tratamento com rifaximina em associação com a lactulose relativamente ao tratamento com lactulose isoladamente.

Na avaliação económica, os valores custo-utilidade associados à introdução do medicamento Refero no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A rifaximina é um fármaco antibacteriano da classe das rifamicinas que se liga irreversivelmente à subunidade beta da enzima bacteriana ARN polimerase dependente de ADN e que, consequentemente, inibe a síntese de ARN bacteriano. A rifaximina tem um largo espectro antimicrobiano contra a maioria das estirpes bacterianas, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, incluindo espécies produtoras de amónia. A rifaximina pode inibir a divisão de bactérias desaminadoras de ureia, reduzindo assim a produção de amónia e de outros compostos que se crê serem importantes na patogénese da encefalopatia hepática. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
Comparador selecionado	Tratamento com lactulose em monoterapia
Valor terapêutico acrescentado	Tendo sido avaliada a eficácia e segurança comparativa da rifaximina na indicação “redução da recorrência de episódios de encefalopatia hepática franca em doentes com idade superior a 18 anos”, foi concluído que existe indicação de valor terapêutico acrescentado maior da rifaximina em associação com a lactulose em relação à lactulose isoladamente, em doentes que não atingiram um controlo adequado da encefalopatia hepática com doses máximas toleradas de lactulose, com pelo menos 2 episódios anteriores de encefalopatia hepática por cirrose hepática nos últimos 6 meses. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos: - Um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (em que 91% dos participantes estavam medicados com lactulose), e que incluiu 299 doentes com pelo menos 2 episódios anteriores de encefalopatia hepática por cirrose hepática, que foram aleatorizados para receberem rifaximina na dose de 550 mg duas vezes por dia (n=140), ou placebo (n=159), mostrou que rifaximina reduziu o risco de encefalopatia hepática franca (hazard ratio 0,42; IC95% 0,28 a 0,64; p<0,001), e de hospitalização por encefalopatia hepática (hazard ratio 0,50; IC95% 0,29 a 0,87; P=0,01). - Por outcome, a rifaximina mostrou ser superior, em relação ao comparador, no que diz respeito encefalopatia hepática e hospitalização por encefalopatia hepática, e não mostrou diferenças ou não foi possível

	comparar em relação a mortalidade global, mortalidade associada a doença hepática, qualidade de vida, número de eventos adversos, número de eventos adversos graves, e interrupção por eventos adversos. – A rifaximina não levantou preocupações especiais em relação a segurança. Não existe demonstração do benefício adicional da rifaximina em associação com a lactulose em relação à lactulose isoladamente na população com shunt porto-sistémico
--	---

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Rifaximina em associação com a lactulose Vs lactulose isoladamente
Tipo de análise	Análise de custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo utilidade e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a comparticipação do medicamento.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

A comparticipação do medicamento foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Mullen K, Prakash R. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 4(6): 665-77;
3. Mullen KD. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2007 25 Suppl 1: 11-6;
4. Keshav S. The Gastrointestinal System at a Glance. Blackwell Science. 2012;
5. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2001 96(7): 1968- 76;
6. Barbosa, M, Marinho, C, Mota, P, Cotter, J. Minimal Hepatic Encephalopathy: The Reality Beyond Our Eyes. Acta Med Port 2015 28(4): 480-485;
7. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006 44(1): 217-31;
8. Alvarez MA, Cirera I, Sola R, Bargallo A, Morillas RM, Planas R. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. J Clin Gastroenterol. 2011 45(10): 906-11;
9. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Hepatol. 1999 30(5): 890-5;
10. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2001 96(7): 1968-76;
11. Younossi ZM, Boparai N. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. Am J Gastroenterol. 2001 96(2): 579-83;
12. Morgan M. Chapter 8: Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. In: Dooley JS, Lok A, Burroughs A, Heathcote J, editors. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. 12th ed: Blackwell Publishing Ltd; 2011;

-
13. Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs*. 2010 70(9): 1131-48;
 14. European Association for The Study of the Liver. 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. *Journal of Hepatology* 2014;
 15. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010 362(12): 1071-81;
 16. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, et al. Rifaximin in safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2014; 12: 1390-1397;
 17. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, et al. Randomised clinical trial: Rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy-a double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011 34 (8): 853-61;