



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2012

***Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 18 juillet 2012
a fait l'objet d'une audition le 17 octobre 2012***

DIFICLIR 200 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 20 comprimés (CIP : 222 376-7)

Boîte de 100 comprimés (CIP : 582 403-6)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS

fidaxomicine

ATC : A07AA12 (Anti-infectieux intestinal : antibiotique)

Liste I

Date de l'AMM (Procédure centralisée) : 5 décembre 2011

Motif de la demande : Inscription collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fidaxomicine

1.2. Originalité

La fidaxomicine est un nouvel antibiotique appartenant à la classe des antibactériens macrocycliques. Il s'agit d'un antibiotique à spectre antimicrobien étroit qui présente une activité bactéricide sur *Clostridium difficile*. La fidaxomicine n'a pas d'activité intrinsèque sur les bactéries à Gram négatif.

1.3. Indication

« DIFICLIR est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD), appelées également diarrhée associée à *C. difficile* (DACD). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

1.4. Posologie

« Adultes et sujets âgés (≥ 65 ans)

La dose recommandée est de 200 mg (un comprimé) deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la fidaxomicine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, DIFICLIR doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, DIFICLIR doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Mode d'administration

DIFICLIR est destiné à une administration par voie orale. DIFICLIR peut être pris au cours ou en dehors des repas. »

1.5. Contre-indications

« Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1. du RCP). »

1.6. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une colite pseudo-membraneuse ou une ICD fulminante ou engageant le pronostic vital.

Il n'existe pas de données chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin concomitante. La fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez ces patients en raison du risque d'augmentation de l'absorption et du risque potentiel d'effets indésirables systémiques.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp) tels que la ciclosporine, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le vérapamil, la dronédarone et l'amiodarone est déconseillée.

Description de la population de patients dans les essais cliniques

Au cours des deux essais cliniques menés chez des patients atteints d'une ICD, 47,9% (479/999) des patients (population per protocole) étaient âgés de 65 ans et plus et 27,5% (275/999) des patients ont reçu des traitements antibiotiques concomitants pendant la durée de l'étude. A l'inclusion, 24% des patients présentaient au moins un des trois critères qui permettent d'évaluer la gravité de la maladie, à savoir : température corporelle > 38,5°C, taux de leucocytes > 15 000 ou créatinine ≥ 1,5 mg/dl. Les patients présentant une colite fulminante et ceux ayant des épisodes multiples d'ICD (définis comme plus d'un épisode antérieur au cours des 3 mois précédents) ont été exclus de ces études ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

A	Appareil digestif et métabolisme
A07	Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
A07A	Anti-infectieux intestinaux
A07AA	Antibiotiques
A07AA12	fidaxomicine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments comparables sont représentés par le métronidazole (FLAGYL et ses génériques) et la vancomycine (génériques uniquement).

Il s'agit dans les deux cas d'antibiotiques actifs sur *Clostridium difficile*, de classes différentes et de mécanismes d'actions différents. Ces produits n'ont pas l'indication spécifique « infection à *C. difficile* ».

En France, il n'existe pas de formulation de vancomycine adaptée au traitement *per os* pour l'ICD.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Contexte et besoin thérapeutique

Lors d'une infection à *C. difficile* (ICD), notamment dans les formes légères à modérées, l'arrêt de l'antibiotique incriminé peut permettre d'obtenir la guérison. Le plus souvent et plus particulièrement pour les infections sévères, cela n'est pas suffisant et une antibiothérapie ciblée doit être mise en route.

Les deux antibiotiques les plus couramment utilisés dans cette pathologie sont le métronidazole et la vancomycine, par voie orale. Ces deux produits sont efficaces dans la plupart des cas d'ICD, mais près d'un tiers des patients initialement guéris rechutent. Les causes probables avancées sont des modifications de la flore intestinale engendrées par la vancomycine et le métronidazole eux-mêmes et la persistance de spores de *C. difficile* dans le tube digestif.

Le métronidazole étant administré par voie orale et quasi complètement absorbé, son exposition systémique est associée à des événements indésirables. La vancomycine est un des antibiotiques utilisés dans le traitement de pathologies graves causées par des bactéries multi-résistantes telles que *S. aureus* méthicilline-résistant (SARM). L'émergence de SARM et d'Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) est un problème de plus en plus fréquemment rencontré. Dans le but de ralentir l'émergence de ces souches résistantes à la vancomycine, il est recommandé de restreindre son utilisation aux cas où elle est absolument nécessaire.

Dans ce contexte, une alternative au métronidazole et à la vancomycine possédant au moins le même profil d'efficacité et de tolérance est nécessaire.

3.2. Efficacité

Le dossier comporte deux études de phase III de méthodologie similaire :

- étude 003¹, réalisée aux Etats-Unis et au Canada, entre mai 2006 et août 2008
- étude 004², réalisée aux Etats-Unis, Canada et Europe (52% des centres), entre avril 2007 et décembre 2009

¹Louie TJ et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2011;364 : 422-31

² Cornely OA et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. www.thelancet.com/infection Published online February 8, 2012 DOI:10.1016/S1473-3099 (11)70374-7

3.2.1. Méthodologie des études

Tableau 1 : Méthodologie des deux études de phase III

	Etude 003	Etude 004
Objectif et méthode	Etudes contrôlées, randomisées, double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de fidaxomicine (200 mg X 2/j) versus vancomycine <i>per os</i> (125 mg X 4/j).	
Durée de l'étude	10 jours de traitement suivis par 30 jours de surveillance	
Principaux critères de sélection des patients	<p>Inclusion : patients d'au moins 16 ans, atteints d'infection à <i>C. difficile</i> (ICD), définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une diarrhée (plus de 3 selles non moulées ou 200 ml de selles non moulées) au cours des 24h précédant la randomisation - et présence d'une toxine A ou B de <i>C.difficile</i> dans les selles dans les 48 h précédant la randomisation (ou 96 h en cas de traitement antérieur de l'ICD pour l'étude 004). <p>Il était possible d'inclure des patients en échec, résistants à un traitement de 3 jours par métronidazole.</p> <p>Non inclusion : patients atteints d'ICD mettant en jeu le pronostic vital ou colite fulminante, mégacôlon toxique ou colite pseudomembraneuse, patients avec plus d'un épisode d'ICD au cours des 3 derniers mois, antécédents de colite ulcéreuse ou maladie de Crohn.</p>	
Critère principal de jugement	Guérison clinique* à J10. La non infériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% des différences entre les taux de guérison était supérieure à -10% (analyse <i>per protocole</i>).	
Critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - récurrence** - guérison persistante*** à J40 	
Critères exploratoires	Guérison clinique, survenue de récurrences et guérison persistante suivant les sous groupe de patients définis selon les facteurs de risque de récurrences : âge, présence d'un épisode antérieur, sévérité de l'ICD à l'inclusion selon l'investigateur et d'après les critères de l'ESCMID ³ , traitement antibiotique concomitant.	
Méthode d'analyse des résultats	En cas de démonstration de la non-infériorité sur le critère principal, une analyse de supériorité était prévue sur les critères secondaires récurrences et guérison persistante à J40 (modèle hiérarchique).	

***Guérison clinique :**

- Patients avec au plus 3 selles non moulées pendant 2 jours consécutifs et allant toujours bien jusqu'à l'arrêt du traitement.

Ou

- Patients ayant, à la fin du traitement, une diminution marquée du nombre de selles non moulées, mais avec un inconfort abdominal résiduel léger considéré par l'investigateur comme en cours de guérison, en l'absence d'aggravation des signes et symptômes d'ICD dans les 2 à 3 jours suivant l'arrêt du traitement

Et

- Patients qui, selon l'investigateur, ne nécessitent pas de traitement de l'ICD 2 jours après l'arrêt du traitement à l'étude.

****Récurrence :** réapparition chez un patient guéri, au cours de la période de suivi de 4 semaines, de la diarrhée avec présence d'une toxine A ou B, et nécessitant à nouveau un traitement anti-infectieux de l'ICD.

*****Guérison persistante :** absence de récurrence au cours des 4 semaines de suivi sans traitement chez les patients en guérison clinique à la fin de la période de traitement.

Trois analyses définies a posteriori ont été réalisées :

- une analyse combinée des 2 études pivots ;
- une analyse de la récurrence selon sa date de survenue (<14 jours ; ≥ 14 jours), faite en réponse à la demande de l'EMA) ;
- une analyse en sous-groupes selon la sévérité définie d'après les critères de l'ESCMID, parus après le début des études).

³ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Définition des populations d'analyse

Population en intention de traiter modifiée (mITT) pour guérison : patients avec une ICD confirmée par un test positif pour au moins 1 toxine et ayant reçu au moins 1 dose de traitement à l'étude.

Population mITT pour récurrence : patients de la population mITT pour guérison considérés comme guéris cliniquement à la fin du traitement.

Population per protocole (PP) pour guérison : patients de la population mITT pour guérison, sans déviation majeure au protocole (traitement d'au moins 3 jours avant de définir un échec, d'au moins 8 jours pour une guérison clinique, et présence d'une évaluation de fin de traitement).

Population PP pour récurrence : patients de la population PP pour guérison, guéris cliniquement en fin de traitement, suivis pendant au moins 25 jours ou ayant récidivé avant, sans traitement associé pouvant gêner l'évaluation.

3.2.2. Résultats

➤ Population des études

Les caractéristiques démographiques et médicales étaient comparables entre les deux groupes de traitement dans les deux études. L'âge moyen des patients était supérieur à 60 ans, plus de la moitié d'entre eux était des femmes et la majorité était hospitalisée au moment de la survenue de leur ICD. Le nombre moyen de selles dans les 24 heures précédant le début du traitement était voisin de 8 (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus (Population mITT guérison) exprimées en moyenne \pm écart-type ou nombre (pourcentage)

	Etude 003		Etude 004	
	Fidaxomicine N=287 n - (%)	Vancomycine <i>per os</i> N=309 n - (%)	Fidaxomicine N=252 n - (%)	Vancomycine <i>per os</i> N=257 n - (%)
Age (ans)	60 \pm 17	63 \pm 17	64 \pm 18	63 \pm 18
> 65-74 ans	47 (16)	66 (21)	55 (22)	44 (17)
\geq 75 ans	75 (26)	86 (28)	87 (35)	87 (34)
Hommes	123 (43)	140 (45)	104 (41)	95 (37)
Patients hospitalisés ¹	167 (58)	187 (61)	174 (69)	173 (67)
Au moins 1 épisode antérieur	48 (17)	54 (18)	40 (16)	36 (14)
Nb selles/24h avant le début du traitement	8,1 \pm 4,2	8,3 \pm 5,4	7,5 \pm 4,4	7,5 \pm 4,3
Sévérité initiale de l'ICD ²				
Légère	64 (22)	80 (26)	77 (31)	95 (37)
Modérée	111 (39)	106 (34)	82 (33)	73 (28)
Sévère	112 (39)	123 (40)	90 (36)	88 (34)
Données manquantes	-	-	3 (1)	1 (<1)
Sévérité d'après ESCMID ³	72 (25)	83 (27)	63 (25)	61 (24)
Antibiothérapie préalable pour l'ICD	128 (45)	139 (45)	225 (89)	220 (86)
Echec au métronidazole	13 (5)	17 (6)	12 (5)	8 (3)
Antibiothérapie systémique concomitante	127 (44)	140 (45)	149 (59)	165 (64)

¹ Au moment de la survenue de l'ICD ;

² Sévérité définie dans le modified CDI severity Index comme suit : légère : 4-5 selles non moulées/jour ou leucocytes \leq 12 000/mm³ ; modérée : 6-9 selles non moulées/jour ou leucocytes $>$ 12 000 et \leq 15 000/mm³ ; sévère : \geq 10 selles non moulées par jour ou leucocytes \geq 15 000/mm³ ;

³ Sévérité définie par une augmentation de la créatininémie \geq 50% par rapport à la valeur initiale ou leucocytose $>$ 15 000/mm³ ou fièvre $>$ 38°C.

➤ *Critère principal de jugement : guérison en fin de traitement*

Dans les deux études, la fidaxomicine (200 mg X 2/j, pendant 10 j) a été non inférieure à la vancomycine (125 mg X 4/j, pendant 10 j), avec des pourcentages de guérison > 90% dans l'analyse PP. Ces résultats sont confirmés dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) et dans l'analyse combinée des deux études (Tableau 3).

Tableau 3 : Critère principal - guérison clinique en fin de traitement

		Fidaxomicine	Vancomycine per os	Différence
Population PP				
Etude 003	N	265	283	
	n (%)	244 (92,1)	254 (89,8)	2,3
	IC _{95%}	88,1 ; 94,8	85,6 ; 92,8	-2,6 ; 7,1
Etude 004	N	216	235	
	n (%)	198 (91,7)	213 (90,6)	1,0
	IC _{95%}	87,1 ; 94,7	86,1 ; 93,8	-4,3 ; 6,3
Analyse groupée	N	481	518	
	n (%)	442 (91,9)	467 (90,2)	1,7
	IC _{95%}	89,1 ; 94,0	87,3 ; 92,4	-1,8 ; 5,3
Population mITT				
Etude 003	N	287	309	
	n (%)	253 (88,2)	265 (85,8)	2,4
	IC _{95%}	83,8 ; 91,4	81,4 ; 89,2	-3,1 ; 7,8
Etude 004	N	252	257	
	n (%)	221 (87,7)	223 (86,8)	0,9
	IC _{95%}	83,0 ; 91,2	82,0 ; 90,4	-4,9 ; 6,7
Analyse groupée	N	539	566	
	n (%)	474 (87,9)	488 (86,2)	1,7
	IC _{95%}	84,9 ; 90,4	83,1 ; 88,8	-2,3 ; 5,7

➤ *Critères secondaires : récurrence et guérison persistante*

Dans les deux études, la fidaxomicine (200 mg X 2/j, pendant 10 j) a été supérieure à la vancomycine (125 mg X 4/j, pendant 10 j) sur la survenue de récurrences dans les 4 semaines suivant le traitement, avec des pourcentages de récurrences variant de 13 à 15% dans les groupes fidaxomicine versus 25-27% dans les groupes vancomycine dans l'analyse mITT (Tableau 4).

Le délai de survenue de la 1^{ère} récurrence a été plus long chez les patients traités par fidaxomicine (18 et 20 jours) que chez ceux traités par vancomycine (8 jours dans les deux études).

Les pourcentages de guérison persistante ont été également plus élevés dans les groupes fidaxomicine que dans les groupes vancomycine dans les deux études : 75% versus 64% dans l'analyse mITT (Tableau 5).

Tableau 4 : Pourcentage de récurrences – population mITT et PP

		Fidaxomicine	Vancomycine per os	Différence	p
Récidive (mITT)					
Etude 003	N	253	265		
	n (%)	39 (15,4)	67 (25,3)	-9,9	0,005
	IC _{95%}	11,5 ; 20,4	20,4 ; 30,9	-16,6 ; -2,9	
Etude 004	N	221	223		
	n (%)	28 (12,7)	60 (26,9)	-14,2	<0,001
	IC _{95%}	8,9 ; 17,8	21,5 ; 33,1	-21,4 ; -6,8	
Analyse combinée	N	474	488		
	n (%)	67 (14,1)	127 (26,0)	-11,9	<0,001
	IC _{95%}	11,3 ; 17,6	22,3 ; 30,1	-16,8 ; -6,8	
Récidive (PP)					
Etude 003	N	211	221		
	n (%)	28 (13,3)	53 (24,0)	-10,7	0,004
	IC _{95%}	9,3 ; 18,6	18,8 ; 30,1	-17,9 ; -3,3	
Etude 004	N	180	182		
	n (%)	23 (12,8)	46 (25,3)	-12,5	0,002
	IC _{95%}	8,6 ; 18,5	19,5 ; 32,1	-20,3 ; -4,4	
Analyse combinée	N	391	403		
	n (%)	51 (13,04)	99 (24,57)	-11,52	<0,001
	IC _{95%}	9,99 ; 16,85	20,53 ; 29,10	-16,83 ; -6,09	

Tableau 5 : Guérison persistante – population mITT et PP

		Fidaxomicine	Vancomycine per os	Différence	p
Guérison persistante (mITT)					
Etude 003	N	287	309		
	n (%)	214 (74,6)	198 (64,1)	10,5	0,006
	IC _{95%}	69,2 ; 79,3	58,6 ; 69,2	3,1 ; 17,7	
Etude 004	N	252	257		
	n (%)	193 (76,6)	163 (63,4)	13,2	0,001
	IC _{95%}	71,0 ; 81,4	57,4 ; 69,1	5,2 ; 20,9	
Analyse combinée	N	539	566		
	n (%)	407 (75,5)	361 (63,8)	11,7	<0,001
	IC _{95%}	71,7 ; 78,9	59,7 ; 67,6	6,3 ; 17,0	
Guérison persistante (PP)					
Etude 003	N	265	283		
	n (%)	206 (77,7)	190 (67,1)	10,6	0,006
	IC _{95%}	72,3 ; 82,3	61,5 ; 72,3	3,1 ; 17,9	
Etude 004	N	216	235		
	n (%)	172 (79,6)	154 (65,5)	14,1	<0,001
	IC _{95%}	73,7 ; 84,5	59,1 ; 71,3	5,9 ; 22,1	
Analyse combinée	N	481	518		
	n (%)	378 (78,59)	344 (64,1)	12,18	<0,001
	IC _{95%}	74,61 ; 82,09	62,15 ; 70,42	6,66 ; 17,59	

➤ *Analyses exploratoires et analyses post-hoc*

Les résultats des analyses en sous-groupes (selon l'âge, l'existence d'un épisode précédent d'ICD, la sévérité de l'ICD à l'inclusion, la présence d'une antibiothérapie systémique concomitante) et l'analyse de la récurrence selon sa date de survenue (<14 jours ; ≥ 14 jours) (en réponse à la demande de l'EMA) sont cohérents avec ceux des analyses sur le critère principal et les critères secondaires.

La survenue d'une récurrence au cours des 14 premiers jours suivant la fin du traitement a été moins fréquente chez les patients traités par fidaxomicine que chez les patients traités par vancomycine (7,4% versus 19,3%) ; en revanche, au cours des 2 semaines suivantes, la fréquence de survenue a été similaire (6,6% vs 8,1%). Ce résultat indique que la fidaxomicine diminue le risque de rechutes (récurrence précoce, dans les 2 semaines suivant la fin du traitement) tandis que le risque de récurrences tardives (probables réinfections) est similaire dans les deux groupes de traitement. Cependant, ces essais n'ont pas été planifiés pour démontrer la prévention d'une réinfection par une nouvelle souche bactérienne.

3.3. Tolérance

3.3.1. Tolérance au cours des essais cliniques

La tolérance a été évaluée sur l'analyse combinée des deux études de phase III.

La majorité des patients inclus dans les deux études ont eu au moins un événement indésirable, avec une incidence similaire dans les deux groupes. L'incidence des événements indésirables considérés comme possiblement liés au traitement à l'étude a été de 11%. Moins de 10% des patients ont interrompu le traitement du fait d'un événement indésirable (Tableau 6).

Tableau 6 : Evaluation globale de la tolérance – analyse combinée – population de tolérance

Nombre de patients	fidaxomicine	Vancomycine <i>per</i>
	N=564 n - (%)	os N=583 n - (%)
Au moins 1 EI	373 (66,1)	372 (63,8)
Au moins 1 EI sévère	107 (19,0)	98 (16,8)
Au moins 1 EI lié ou possiblement lié	60 (10,6)	65 (11,1)
Au moins 1 EIG	145 (25,7)	135 (23,2)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	45 (8,0)	49 (8,4)

EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (chez au moins 5% des patients du groupe fidaxomicine) au cours des deux études ont été : nausées (9,9% dans les deux groupes), hypokaliémie (7,1% versus 6%), céphalée (6,2% versus 4,3%), vomissements (6% versus 5,8%) et douleur abdominale (5,7% versus 3,1%). Les événements indésirables considérés comme possiblement liés au traitement à l'étude sont présentés dans le tableau 7.

Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés (chez plus de 1% des patients du groupe fidaxomicine) au cours des deux études ont été : colite à *C. difficile* (8 versus 9), pneumonie (8 versus 10), sepsis (7 versus 5) et hyponatrémie (6 versus 3).

Au cours de ces deux études, 36 décès sont survenus dans le groupe fidaxomicine et 38 dans le groupe vancomycine. Les causes les plus fréquentes de décès ont été une septicémie (3 patients versus 4 patients), une insuffisance respiratoire (4 patients versus 2 patients), une pneumonie (3 patients versus 2 patients). Aucun des décès n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement à l'étude.

Tableau 7 : Evénements indésirables liés au traitement (chez au moins 1% des patients du groupe fidaxomicine) – analyse combinée – population de tolérance

Nombre de patients	Fidaxomicine N=564	Vancomycine <i>per os</i> N=583
Au moins 1 EI lié au traitement, n (%)	60 (10,6)	65 (11,1)
Nausées	15 (2,7)	20 (3,4)
Vomissements	7 (1,2)	8 (1,4)
Constipation	7 (1,2)	3 (0,5)
Sensations vertigineuses	5 (0,9)	1 (0,2)

3.3.2. Plan de gestion de risque

Le plan de gestion de risque prévoit la réalisation de deux études :

- une étude⁴ prospective, multicentrique européenne (environ 60 centres), non comparative, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement par fidaxomicine pendant 20 jours chez des patients ayant une récurrence d'ICD dans les 3 mois suivant le traitement initial efficace par fidaxomicine pendant 10 jours.

Il est prévu d'inclure 100 patients. L'évaluation de l'efficacité portera sur la guérison clinique en fin de traitement, le maintien de cette réponse 30 jours après l'arrêt du traitement à l'étude, la survenue de récurrences au cours de cette période de suivi de 30 jours. La tolérance sera évaluée sur les événements indésirables rapportés, les signes vitaux, les données d'examens de laboratoire, et l'ECG.

- une étude⁵ rétrospective, multicentrique européenne, dont l'objectif principal est d'évaluer l'utilisation de la fidaxomicine en pratique réelle (critère principal), notamment chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Les données de tolérance et les données concernant l'indication, la posologie et la durée de traitement sont des critères secondaires.

Il est prévu d'inclure 500 patients. Les données recueillies (démographie, nature et sévérité de la maladie, pathologies associées, posologie, durée du traitement par fidaxomicine et tolérance) seront enregistrées depuis l'admission à l'hôpital jusqu'à 30 jours après la dernière administration de fidaxomicine.

⁴ A Multi-National, Multi-Center, Open-Label Study to Examine the Safety and Efficacy of Extended Treatment with Fidaxomicin in Subjects with Recurrence of Clostridium difficile Infection Previously Treated with Fidaxomicin.

⁵ A drug utilisation study of the use of oral fidaxomicin in the clinical setting

3.4. Conclusion

La fidaxomicine a été évaluée dans le traitement de l'infection à *Clostridium difficile* (ICD) dans deux études contrôlées (étude 003 et étude 004), randomisées, double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de la fidaxomicine (200 mg x 2/jour) versus la vancomycine (125 mg x 4/jour) pendant 10 jours chez des patients atteints de diarrhée à *Clostridium difficile*. La formulation de la vancomycine utilisée dans ces études était une forme galénique destinée à la voie orale disponible aux Etats-Unis. Le critère principal de jugement de l'efficacité était la guérison clinique à 10 jours de traitement. La période de traitement était suivie d'une période de suivi de 4 semaines pour tous les patients, permettant d'évaluer la fréquence des récurrences⁶ et la guérison persistante⁷ (critères secondaires). L'importance de ces critères s'inscrit dans un contexte d'augmentation de l'incidence, de la sévérité et de la létalité des infections à *C. difficile* et d'émergence d'une souche particulièrement virulente (souche 027).

L'âge moyen des patients inclus était supérieur à 60 ans (environ 50% des patients ≥ 65 ans) et la majorité était hospitalisée au moment de la survenue de leur ICD. L'infection a été considérée par l'investigateur de gravité modérée à sévère dans plus de 70% des cas et environ 25% des patients avait une ICD sévère selon les critères de ESCMID³ (augmentation de la créatininémie ≥ 50% ou leucocytose > 15 000/mm³ ou fièvre > 38°C).

Dans les deux études, le traitement par fidaxomicine a été non inférieur au traitement par vancomycine pendant 10 jours avec des pourcentages de guérison de 92,1% versus 89,8% dans l'étude 003 et 91,7% versus 90,6% dans l'étude 004, dans l'analyse PP.

Concernant les critères secondaires, les résultats de l'analyse ITT indiquent la supériorité de la fidaxomicine sur la vancomycine pour le pourcentage de récurrence (15,4% vs 25,3% dans l'étude 003 et 12,7% versus 26,9% dans l'étude 004) et pour la guérison persistante (74,6% versus 64,1% et 76,6% versus 63,4%) dans les 4 semaines après traitement.

Globalement, le traitement a été bien toléré avec un profil de tolérance similaire à celui de la vancomycine *per os*. Au cours des 2 études, 11% des patients ont eu un événement indésirable considéré comme lié au traitement à l'étude et moins de 10% des patients ont interrompu le traitement du fait d'un événement indésirable. Les principaux événements indésirables liés au traitement à l'étude ont été : nausées, vomissements, constipation et sensations vertigineuses.

Il est à noter que ces études n'ont pas inclus les formes cliniques les plus sévères, notamment patients atteints d'ICD mettant en jeu le pronostic vital ou en cas de colite fulminante, mégacolon toxique ou colite pseudomembraneuse, patients avec des infections récurrentes (plus d'un épisode d'ICD au cours des 3 derniers mois), antécédents de colite ulcéreuse ou maladie de Crohn, ce qui limite la transposabilité des résultats dans ces populations de patients. Par ailleurs, il manque des données sur l'intérêt de l'utilisation répétée de la fidaxomicine (cf. RCP mises en gardes spéciales et précautions d'emploi), en cas de récurrence.

⁶ Récurrence : réapparition chez un patient guéri, au cours de la période de suivi de 4 semaines, de la diarrhée avec présence d'une toxine A ou B ou A et B, et nécessitant à nouveau un traitement anti-infectieux de l'ICD.

⁷ Guérison persistante : absence de récurrence au cours des 4 semaines de suivi sans traitement chez les patients en guérison clinique à la fin de la période de traitement.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Clostridium difficile est responsable de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques, de plus de 95% des colites pseudo-membraneuses, et est la première cause de diarrhées nosocomiales chez l'adulte. Les infections à *C. difficile* diagnostiquées à l'hôpital sont d'origine nosocomiale dans plus de 70% des cas, survenant souvent sous forme d'épidémies dans des services à risque (réanimation, maladies infectieuses, hématologie et gériatrie)⁸. Depuis quelques années, l'incidence, la sévérité et la létalité des infections à *C. difficile* augmentent et cette évolution est liée à l'émergence d'une souche particulièrement virulente. La létalité de l'infection à *C. difficile* varie de 0,6 à 1,5%, mais atteint 35 à 50% en cas de complications de colite pseudo-membraneuse⁹.

DIFICLIR entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Cependant, il est mal établi dans les formes cliniques les plus sévères (notamment patients atteints d'ICD mettant en jeu le pronostic vital ou en cas de colite fulminante, mégacolon toxique ou colite pseudomembraneuse).

Il s'agit d'un traitement de première intention qui doit être réservé aux infections à *C. difficile* dûment objectivées.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par les patients susceptibles de bénéficier de DIFICLIR (diarrhées à *Clostridium difficile*) est faible.

Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de bactéries pathogènes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques, et notamment dans le cadre d'infections nosocomiales, constitue un besoin de santé publique.

Dans la population des patients à faible niveau de gravité, correspondant à celle des études, un impact faible est attendu sur la réduction de la morbidité (moindre fréquence des récurrences et meilleure persistance du taux de guérison) par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle.

La voie d'administration (orale) permet un meilleur accès au traitement. Cependant, elle peut également favoriser le mésusage en facilitant l'administration à tout patient présentant une diarrhée post-antibiothérapie, sans recherche systématique de la toxine du *Clostridium difficile*.

La transposabilité des résultats est limitée, en raison de l'exclusion dans les études des patients les plus sévères.

Dans de bonnes conditions d'utilisation, cette spécialité peut avoir un impact en termes de réduction du risque écologique lié à la dissémination de germes résistants.

DIFICLIR est donc susceptible de répondre partiellement au besoin en santé publique.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour DIFICLIR dans cette indication.

Le service médical rendu de DIFICLIR est important dans les formes documentées d'infections à *C. difficile* (avec mise en évidence de la toxine dans les selles). Dans les infections où *C. difficile* n'est pas objectivé, le SMR est insuffisant.

⁸ Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la maîtrise de la diffusion des infections à *Clostridium difficile* dans les établissements de santé français. 20 juin 2008.

⁹ INVS - RAISIN. CClin EST, CClin Ouest, CClin Paris-Nord, CClin Sud-Est, CClin Sud-Ouest. Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance, et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile*. Document de travail 2006.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles, la Commission considère que DIFICLIR apporte une amélioration du service médical modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections documentées à *C. difficile*.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le diagnostic d'ICD doit être évoqué systématiquement devant la présence de toute diarrhée post-antibiotique, mais aussi en cas d'iléus accompagné de fièvre, de douleurs abdominales et d'hyperleucocytose, particulièrement chez les patients âgés avec antécédents de traitement antibiotique. La recherche de *C. difficile* par identification de la toxine A et/ou B, doit être systématique pour toute diarrhée survenant au delà du 3^e jour d'hospitalisation.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a décrit dans son avis de 2008⁸, en plus des mesures de prévention des infections à *C. difficile* (ICD), les stratégies thérapeutiques à appliquer :

- Lors d'un premier épisode, en cas d'ICD de sévérité légère à modérée, le métronidazole *per os* doit être utilisé en première intention à la dose de 500 mg x 3/j pendant 7 à 14 jours. Si l'état clinique du patient se détériore ou en cas d'absence de réponse au traitement, il est nécessaire d'employer la vancomycine *per os*, 250 mg à 500 mg x 4/j pendant 14 jours.
- En cas d'ICD sévères ou de contre-indication au métronidazole, utilisation d'emblée de la vancomycine aux doses précédemment citées.
- En cas d'iléus ou de mégacôlon, il faut associer la vancomycine *per os* aux mêmes doses, via un tube nasogastrique, au métronidazole par voie intraveineuse (500 mg x 3/j).
- Lors de la première récurrence, si la réponse au métronidazole a été bonne lors du premier épisode, il faut réutiliser la même molécule, aux mêmes doses. Dans le cas contraire, il faut utiliser la vancomycine *per os*. Quel que soit le traitement choisi, il doit être employé pendant 10 à 14 jours.
- En cas de récurrences supplémentaires le HCSP recommande un avis complémentaire.

Dans tous les cas, le retrait de l'antibiotique responsable conduit dans 25% des cas à une guérison en 2 à 3 jours.

En 2009, l'ESCMID a publié des recommandations similaires¹⁰ :

- Le retrait de l'antibiotique responsable, lorsque cela est possible, dans les cas d'ICD légères à modérées clairement provoquées par l'utilisation de cet antibiotique, avec une surveillance étroite de l'évolution clinique. En cas de détérioration clinique, les patients doivent être immédiatement placés sous traitement.
- Il n'y a pas de preuve que le passage à un antibiotique à « moindre risque d'ICD » ou de spectre plus étroit, lorsque l'antibiotique initial ne peut être arrêté, apporte un bénéfice. Il paraît rationnel, cependant, de s'efforcer d'utiliser des antibiotiques dont le spectre n'est pas plus large que nécessaire.
- Pour les ICD sévères, le traitement antibiotique doit être mis en place et peut même être débuté avant la confirmation du diagnostic, lorsque les preuves cliniques sont suffisantes.

¹⁰ Bauer MP et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) : treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009;15 : 1067-1079

- Les molécules utilisées varient en fonction de la sévérité de l'ICD
 - en cas de premier épisode, pour des formes d'ICD peu à modérément sévères, le métronidazole (500 mg x 3/j, pendant 10 jours) est recommandé comme traitement de première intention,
 - en cas de symptomatologie sévère d'emblée ou chez les patients ne répondant pas au métronidazole ou qui ont une intolérance à cet antibiotique, la vancomycine (125 mg x 4/j, pendant 10 jours) est recommandée.

La voie intraveineuse ne doit être utilisée que si l'administration par voie orale est impossible. Dans les formes légères à modérées, on privilégiera le métronidazole (500 mg x 3/j pendant 10 jours). Dans les formes sévères, on utilisera le métronidazole à la même posologie associé à la vancomycine par sonde nasogastrique (500 mg 4 x/j) et/ou à des lavements de vancomycine (500 mg dans 100 ml de solution saline toutes les 4 à 12 h).

Tableau 8 : Synthèse des recommandations (HCSP 2008 et ESCMID 2009).

Sévérité	Premier épisode d'ICD		Première récurrence	Récurrences suivantes
	Légère à modérée	Sévère (ou pas de réponse/contre indication au métronidazole)		
HCSP 2008	métronidazole 500 mg x 3/j po, 7 à 14 jours	vancomycine po, 250 mg à 500 mg x 4/j, 14 jours <u>En cas d'iléus ou de mégacôlon :</u> vancomycine po, 250 mg à 500 mg x 4/j, via un tube nasogastrique + métronidazole IV 500 mg x 3/j	métronidazole si efficace lors du premier épisode Sinon vancomycine. Traitement de 10 à 14 jours.	Avis complémentaire
ESCMID 2009	<u>Voie orale possible :</u> métronidazole 500 mg x 3/j, 10 jours <u>Voie orale impossible :</u> métronidazole IV 500 mg x 3/j, 10 jours	<u>Voie orale possible :</u> vancomycine po 125 mg x 4/j, 10 jours <u>Voie orale impossible :</u> métronidazole IV 500 mg x 3/j + vancomycine par sonde nasogastrique 500 mg 4 x/j et/ou lavements de vancomycine 500 mg dans 100 ml de solution saline toutes les 4 à 12 h	Idem premier épisode, selon la sévérité	<u>Voie orale possible :</u> Idem 1 ^{er} épisode sévère Envisager des doses décroissantes ou des administrations intermittentes. <u>Voie orale impossible :</u> Idem 1 ^{er} épisode sévère

Place de la fidaxomicine

Les deux antibiotiques les plus couramment utilisés dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* sont le métronidazole et la vancomycine, par voie orale. Ces deux produits sont efficaces dans la plupart des cas d'ICD, mais près d'un tiers des patients initialement guéris rechutent.

La fidaxomicine constitue une alternative en première intention dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*, en raison de son profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui de la vancomycine sur la guérison de l'infection, mais avec un risque de rechute plus faible et une meilleure commodité d'emploi que la vancomycine. Cependant, dans les formes cliniques les plus sévères, l'absence de données d'efficacité et de tolérance devrait limiter son utilisation (cf. RCP mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

4.4. Population cible

La population cible de DIFICLIR est représentée par les patients adultes atteints d'une infection à *Clostridium difficile* (ICD) prise en charge dans le cadre d'une hospitalisation.

En France, l'incidence des ICD à l'hôpital est estimée entre 0,5 et 3 pour 10 000 patients-jour¹¹. Sur ces bases, le nombre de cas d'ICD survenant chaque année dans les établissements de santé français serait compris entre 6 900 et 41 000, tous types de séjours confondus.

A titre d'information, l'analyse de la base nationale 2010 du PMSI MCO (médecine/chirurgie/obstétrique) des infections à *Clostridium difficile*, a permis d'identifier sur l'année 2010, le nombre d'hospitalisations en France : 8 563 séjours avec ICD correspondant à 7 467 patients. Cette estimation ne prend pas en compte l'activité hospitalière de moyen et long séjour.

Au total, la population cible de DIFICLIR est estimée entre 6 900 et 41 000 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

La Commission souligne qu'il existe un risque de mésusage avec éventuellement utilisation de la fidaxomicine dans des cas de diarrhée associée aux antibiotiques sans infection à *Clostridium difficile* avérée. Or, toute diarrhée associée aux antibiotiques n'est pas en rapport avec *Clostridium difficile* mais avec, par exemple, une mauvaise fermentation colique par diminution de la flore dominante. Cette situation étant habituellement de courte durée, le clinicien ne pourra pas faire la part entre l'efficacité de la fidaxomicine dans cette indication et celle de l'absence de traitement.

Aussi, le traitement ne doit être envisagé qu'en cas d'ICD avec présence d'une toxine A et/ou B dans les selles.

¹¹ INVS - RAISIN. Cclin EST, Cclin Ouest, Cclin Paris-Nord, Cclin Sud-Est, Cclin Sud-Ouest. Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance, et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile*. Document de travail 2006.