



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 7 OCTOBRE 2020

*fidaxomicine*

DIFICLIR 200 mg, comprimé pelliculé

DIFICLIR 40 mg/mL, granulés pour suspension buvable

Nouvelle indication

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des infections à *Clostridioides difficile* (ICD) en pédiatrie (pour plus de précisions cf. AMM).

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les deux antibiotiques les plus couramment utilisés dans le traitement des infections à *C. difficile* (ICD) 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.

#### Place du médicament

**La fidaxomicine est un traitement de première intention dans le traitement des infections à *C. difficile*, en raison de son profil d'efficacité et de tolérance comparables 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.**

### ► Recommandations particulières

La Commission rappelle qu'il existe un risque de mésusage avec éventuellement une utilisation de la fidaxomicine dans des cas de diarrhée associée aux antibiotiques sans infection à *C. difficile* (ICD) avérée. Or, toute diarrhée associée aux antibiotiques n'est pas en rapport avec *C. difficile* mais avec, par exemple, une mauvaise fermentation colique par diminution de la flore dominante. Cette situation étant habituellement de courte durée, il sera difficile au clinicien de 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. A noter que la présence de toxines dans les selles avant 3 ans n'a pas de valeur diagnostique sauf en cas d'obstruction intestinale.

Motif de l'examen	Extension d'indication Inscription d'une nouvelle présentation pédiatrique
Indications concernées	<p>DIFICLIR (fidaxomicine) comprimés pelliculés est indiqué dans le traitement des infections à <i>Clostridioides difficile</i> (ICD), appelées également diarrhées associées à <i>C. difficile</i> (DACD) chez les patients adultes <u>et chez les patients pédiatriques pesant au moins 12,5 kg</u> (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p> <p>DIFICLIR (fidaxomicine), granulés pour suspension buvable est indiqué dans le traitement des infections à <i>Clostridioides difficile</i> (ICD), appelées également diarrhées associées à <i>C. difficile</i> (DACD) chez les patients adultes, et chez les patients pédiatriques <u>de la naissance à moins de 18 ans</u> (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
SMR	IMPORTANT dans les indications de l'AMM.
ASMR	<p>► <b>ASMR en pédiatrie (pour toutes les présentations)</b> Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données disponibles dans la population pédiatrique suggérant un profil d'efficacité de la fidaxomicine comparable à celui de la vancomycine en termes de réponse clinique à la fin du traitement (77,6 % <i>versus</i> 70,5 %, différence ajustée de 7,5 % (IC<sub>95%</sub> : [-7,4 ; 23,9]) ;</li> <li>- d'un avantage suggéré en termes de réduction du taux de récurrence de la diarrhée associée à <i>C. difficile</i> par rapport à la vancomycine (11,8% <i>versus</i> 29,0%) ;</li> <li>- d'une quantité d'effet du même ordre que celle décrite chez l'adulte avec un profil de tolérance comparable ;</li> <li>- d'une simplification d'utilisation par rapport à la vancomycine avec la mise à disposition d'une formulation pédiatrique adaptée ;</li> <li>- de l'absence de données robustes dans les formes les plus sévères (iléus, mégacolon toxique, choc septique) et/ou avec des infections récurrentes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'infection à <i>C. difficile</i>) ;</li> </ul> <p>la Commission considère que DIFICLIR (fidaxomicine) apporte, au même titre que chez l'adulte, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à <i>Clostridioides difficile</i> en pédiatrie.</p> <p>► <b>ASMR chez l'adulte (pour la présentation en suspension buvable)</b> Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation comprimé pelliculé 200 mg déjà inscrite. Cette présentation peut être utilisée chez les patients adultes ayant des difficultés à avaler les comprimés.</p>
ISP	DIFICLIR (fidaxomicine) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La fidaxomicine est un traitement de première intention dans le traitement des infections à <i>C. difficile</i>, en raison de son profil d'efficacité et de tolérance comparables 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).</p> <p>Ce traitement ne devra être envisagé qu'en cas d'infection à <i>Clostridioides difficile</i> avec présence d'une toxine A et/ou B dans les selles. A noter toutefois que la présence de toxines dans les selles avant 3 ans n'a pas de valeur diagnostique sauf en cas d'obstruction intestinale.</p>
Population cible	Environ 500 enfants âgés de 0 à 18 ans par an.
Recommandations	► <b>Conditionnement</b>

La Commission souligne que la mise à disposition de DIFICLIR (fidaxomicine) 40 mg/mL, granulés pour suspension buvable est adaptée à des jeunes enfants aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Rappel des recommandations précédentes**

La Commission rappelle qu'il existe un risque de mésusage avec éventuellement une utilisation de la fidaxomicine dans des cas de diarrhée associée aux antibiotiques sans infection à *C. difficile* (ICD) avérée. Or, toute diarrhée associée aux antibiotiques n'est pas en rapport avec *C. difficile* mais avec, par exemple, une mauvaise fermentation colique par diminution de la flore dominante. Cette situation étant habituellement de courte durée, il sera difficile au clinicien de 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. A noter que la présence de toxines dans les selles avant 3 ans n'a pas de valeur diagnostique sauf en cas d'obstruction intestinale.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg comprimé pelliculé dans une extension d'indication pédiatrique dans le traitement des infections à *Clostridioides difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *C. difficile* (DACD). Cette demande s'accompagne d'une mise à disposition d'une nouvelle présentation de DIFICLIR (fidaxomicine) sous forme de granulés pour suspension buvable à 40 mg/mL adaptée à la prise en charge des infections à *C. difficile* chez des patients pédiatriques et des adultes ayant des difficultés à avaler.

L'AMM en pédiatrie de DIFICLIR (fidaxomicine) a été étendue le 14 février 2020 aux enfants et aux nourrissons dès la naissance dans le traitement des ICD, appelées également DACD.

Ainsi, les deux présentations de DIFICLIR (fidaxomicine) sont adaptées pour les tranches d'âge suivantes :

- **Patients adultes et patients pédiatriques pesant au moins 12,5 kg** : formulation en comprimés pelliculés à 200 mg ;
- **Patients adultes et patients pédiatriques dès la naissance** : formulation en granulés pour suspension buvable 40 mg/mL.

Pour rappel, dans son avis du 17 octobre 2012 relatif à l'adulte, la Commission a octroyé à DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg, comprimés pelliculés, un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) 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 a été jugé insuffisant<sup>1</sup>.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### **DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg, comprimés pelliculés**

« **DIFICLIR (fidaxomicine) comprimés pelliculés est indiqué dans le traitement des infections à *Clostridioides difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *C. difficile* (DACD) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant au moins 12,5 kg (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).**

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

### **DIFICLIR (fidaxomicine) 40 mg/mL, granulés pour suspension buvable**

« **DIFICLIR (fidaxomicine), granulés pour suspension buvable est indiqué dans le traitement des infections à *Clostridioides difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *C. difficile* (DACD) chez les patients adultes, et chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).**

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

---

<sup>1</sup> Avis de la commission de la Transparence relatif à DIFICLIR (fidaxomicine), 200 mg comprimés pelliculés. 17 octobre 2012. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984973/fr/dificlir](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984973/fr/dificlir).

## 03 POSOLOGIE

### « Adultes

La dose recommandée est de 200 mg (un comprimé ou 5 ml) deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours.

DIFICLIR (fidaxomicine) 40 mg/ml granulés pour suspension buvable peut être utilisé chez les patients adultes ayant des difficultés à avaler les comprimés.

### Populations particulières

#### *Population âgée*

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

### **Population pédiatrique**

**Pour une administration appropriée dans la population pédiatrique les granulés pour suspension buvable ou les comprimés pelliculés peuvent être utilisés.**

**La dose recommandée chez les patients pédiatriques pesant au moins 12,5 kg est de 200 mg (5 ml de suspension buvable) à administrer deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours.**

**Le tableau ci-dessous présente pour les patients pédiatriques des recommandations en fonction du poids corporel, sur la dose de suspension buvable à administrer deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours.**

**Tableau. Recommandations posologiques pour la suspension buvable**

<b>Poids du patient</b>	<b>Mg par dose (toutes les 12 heures)</b>	<b>Volume de suspension buvable de fidaxomicine (toutes les 12 heures)</b>
< 4,0 kg	40 mg	1 ml
4,0 - < 7,0 kg	80 mg	2 ml
7,0 - < 9,0 kg	120 mg	3 ml
9,0 - < 12,5 kg	160 mg	4 ml
≥ 12,5 kg	200 mg	5 ml

### Mode d'administration

DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg, comprimés pelliculés est utilisé par voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être administrés entiers avec de l'eau. Ils peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

DIFICLIR (fidaxomicine) 40 mg/mL, granulés pour suspension buvable est utilisé par voie orale (par ingestion ou via une sonde d'alimentation entérale à l'aide d'une seringue, si nécessaire). Les granulés pour suspension buvable peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Pour les

instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration et administration via une sonde d'alimentation entérale, voir la rubrique 6.6 du RCP.

Instructions pour l'utilisation de la suspension buvable :

Le flacon doit être retiré du réfrigérateur 15 minutes avant l'administration et agité délicatement environ 10 fois. Une fois reconstituée, la suspension buvable doit uniquement être administrée au moyen de la seringue pour administration orale et de l'adaptateur fournis par le professionnel de santé. Le flacon doit être conservé au réfrigérateur après chaque utilisation. »

## 04 BESOIN MEDICAL<sup>2,3,4</sup>

*Clostridium difficile* est un bacille à Gram positif anaérobie sporulé responsable de 15 à 25 % des diarrhées post-antibiotiques, de 10 % des diarrhées nosocomiales et de plus de 95 % des colites pseudo-membraneuses, et est la première cause de diarrhée nosocomiale. Les infections à *C. difficile* (ICD) 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). Depuis quelques années, l'incidence, la sévérité et la létalité des ICD augmentent et cette évolution est liée à l'émergence d'une souche particulièrement virulente (PCR-ribotype 027). La létalité de l'ICD varie de 0,6 à 1,5%, mais atteint 35 à 50% en cas de complications de colite pseudo-membraneuse. En France, l'incidence des ICD dans les établissements de santé est estimée entre 0,5 et 3/10 000 jours d'hospitalisation.

En ville, l'incidence des ICD, bien que mal connue, est en augmentation. Elle est due à l'émergence d'ICD communautaires chez des patients ne présentant pas de facteur de risques classiques (absence d'antibiothérapie)<sup>5,6</sup>.

On estime que la présence de *C. difficile* reste asymptomatique au moins deux fois sur trois. Le portage asymptomatique est estimé à 3 % chez l'adulte en population générale, mais s'élèverait de 10 à 25 % en milieu hospitalier selon certaines études. A la différence de l'adulte en population générale, la colonisation asymptomatique chez les nourrissons et enfants de moins de deux ans est nettement plus fréquente et atteint des taux compris entre 20 à 70 %. En France, l'incidence des ICD dans les établissements de santé est estimée entre 0,5 et 3 cas pour 10 000 patients-jours<sup>7</sup>.

Les ICD sont cliniquement caractérisées par une diarrhée simple sans retentissement sur l'état général jusqu'à une colite fulminante, pouvant aboutir à une perforation digestive et au décès du patient. La survenue d'une ICD dépend d'au moins trois éléments :

- une diminution de la résistance à la colonisation par *C. difficile*, induite le plus souvent par une antibiothérapie,
- l'acquisition d'une souche de *C. difficile*,
- la sécrétion de toxines.

Seules les souches toxigènes de *C. difficile* sont pathogènes : une fois implantées au sein d'un écosystème modifié, elles sécrètent deux toxines (A et B), dotées de propriétés à la fois entérotoxiques et cytotoxiques, et induisent une réaction inflammatoire intense avec recrutement de polynucléaires au niveau de la *lamina propia*. La plus grande virulence de la souche "027" est liée à l'hyperproduction des toxines A et B et/ou à la présence de la toxine binaire. L'évolution de la maladie dépend d'autres facteurs de virulence et de la réceptivité de l'hôte (immunité sérique anti-toxine A)<sup>6</sup>.

<sup>2</sup> HAS. Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à *Clostridium difficile*. Juillet 2016.

<sup>3</sup> Debast SB et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20(2): 1–26.

<sup>4</sup> Haut conseil de la santé publique. Maîtrise de la diffusion des ICD dans les établissements de santé français. Paris: HCSP; 2008. [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?cle\\_fr=32](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?cle_fr=32).

<sup>5</sup> Société française de microbiologie. Référentiel en microbiologie médicale 2015 (4ème édition).

<sup>6</sup> CMIT. Infection à *Clostridium difficile* (ICD). In PILLY E. : ALINEA Plus Ed ; 2014 : 304-306.

<sup>7</sup> Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales. Paris: CMIT Alinea Plus; 2016.

Toute diarrhée survenant pendant ou dans les suites d'un traitement antibiotique doit faire rechercher les toxines de *C. difficile*<sup>8</sup>.

La colonisation asymptomatique par *C. difficile* se fait dès les premiers mois de vie, avec une prévalence de colonisation de 73 % à 6 mois. La détection des souches de *C. difficile* toxigéniques ou non diminue rapidement au cours de la deuxième et troisième année de vie, et à l'âge de 3 ans, *C. difficile* est détecté chez 0 à 3 % des enfants, sans signe clinique. La présence de toxines dans les selles avant 3 ans n'a pas de valeur diagnostique sauf en cas d'obstruction intestinale<sup>9</sup>. Plusieurs études ont rapporté une augmentation de l'incidence des ICD, notamment chez l'enfant depuis quelques années, avec une sévérité de plus en plus importante. Certains travaux nord-américains ont retrouvé que le taux d'hospitalisation dû à l'infection avait doublé en dix ans<sup>10</sup>.

Parmi les critères de sévérité (1 seul suffit), on retrouve le sepsis sévère, une température > 38,5°C, colite sévère (iléus, mégacolon, ascite, colite pseudomembraneuse) ou des facteurs de mauvais pronostic tels que : leucocytes > 15 000/mm<sup>3</sup>, albumine < 30 g/L, créatinémie > 133 µmol/L ou augmentation/base > 50 %, âge ≥ 65 ans, comorbidité sérieuse, patient de réanimation, déficit immunitaire<sup>3</sup>.

Le traitement antibiotique des ICD repose, dans le cas de formes bénignes, sur le simple retrait de l'antibiotique inducteur permettant une amélioration clinique dans 15 à 25 % des cas en 2 à 3 jours. Dans le cas d'une ICD documentée où les symptômes sont modérément sévères ou persistants, un traitement par métronidazole *per os* (500 mg x3/j, pendant 10 j) en première intention sera mis en place. Les traitements indiqués en alternative, en particulier dans les formes sévères, sont la vancomycine et la fidaxomicine qui relèvent d'une prescription hospitalière exclusive. La fidaxomicine *per os* (200 mg x2/j, pendant 10 j) représente une alternative en particulier chez les patients à risque de récurrence ou en cas de nécessiter de poursuivre l'antibiothérapie inductrice ; la fidaxomicine étant associée à un moindre risque de récurrences que la vancomycine (sauf pour la souche PCR-ribotype 027). En cas de forme d'emblée sévère, de contre-indication ou d'absence de réponse après un traitement de 3 à 5 jours de métronidazole ou de fidaxomicine, un traitement par vancomycine *per os* (250 mg à 500 mg x 4, soit 1 à 2 g/j) est administré pendant 10 jours.

Dans les ICD sévères, le traitement antibiotique doit être débuté avant la confirmation du diagnostic lorsque les preuves cliniques sont suffisantes et que les selles ont été prélevées.

Dans les formes compliquées (iléus, mégacolon toxique, choc septique), le métronidazole IV (500 mg/8h) sera associé à la vancomycine par sonde nasogastrique (500 mg x/j) et/ou lavements rectaux (500 mg dans 100 ml de solution saline toutes les 4 à 12 h). Après avis spécialisé, un recours à la chirurgie colique peut être nécessaire (colectomie) ce d'autant qu'il existe un sepsis grave ou une hyperlactémie. En l'état actuelle des connaissances, la fidaxomicine n'est pas recommandée dans les formes compliquées<sup>2,3,11</sup>.

Les ICD sont caractérisées par un risque de récurrence (rechute ou réinfection) dans les deux mois pouvant atteindre 20 % à 30 % malgré un traitement antibiotique bien conduit. Après un deuxième épisode, le risque de troisième épisode est de 40 %. Il atteint 60 % après trois épisodes. Dans 77 % des cas, les rechutes sont liées à la persistance de la souche initiale sous formes sporulées (rechute), et dans 23 % des cas à l'acquisition d'une nouvelle souche (réinfection), le plus souvent au cours d'une hospitalisation<sup>12</sup> Erreur ! Signet non défini. Un épisode qui survient dans les deux mois après la fin du traitement du premier épisode est considéré comme une rechute du précédent, mais rechute et réinfection sont difficiles à distinguer en pratique<sup>2</sup>.

Parmi les facteurs associés à un risque élevé de récurrence, on retrouve un âge supérieur à 65 ans, poursuite d'un traitement antibiotique autre que celui contre l'ICD, comorbidité sévère et insuffisance rénale, plus d'un épisode antérieur d'ICD, utilisation concomitant d'IPP, sévérité de la maladie initiale<sup>3,8</sup>.

<sup>8</sup> CMIT. Diarrhées infectieuses de l'adulte et de l'enfant. ECN.PILLY 2016 ; 2015 : pp 263-270.

<sup>9</sup> Cohen R. et al. Antibiothérapie des infections digestives bactériennes chez l'enfant. Archives de Pédiatrie 2016 ; 23 :6S23-6S25.

<sup>10</sup> El-Matary W et al. Trends and predictors of *Clostridium difficile* infection among children: a Canadian population-based study. J Pediatr, 2019;206:20-25.

<sup>11</sup> Barbut F et al. Infections digestives à *Clostridium difficile*. Hépatogastro 2013 ; 20 : 111-122.

<sup>12</sup> El-Matary W et al. Trends and predictors of *Clostridium difficile* infection among children: a Canadian population-based study. J Pediatr, 2019;206:20-25.

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert. Il persiste donc un besoin médical à disposer de nouvelles approches et outils de traitement et de prévention efficaces, en particulier chez les patients atteints d'infections sévères et/ou à haut risque de récurrences à *Clostridium difficile*.**

## **05** COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de DIFICLIR (fidaxomicine) comprimé pelliculé dans le cadre de l'évaluation de sa nouvelle indication pédiatrique sont les thérapeutiques utilisées en pédiatrie dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD). Ceux du granulé pour suspension buvable sont les thérapeutiques utilisées en pédiatrie et chez l'adulte dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD).

### **05.1** Médicaments

Les spécialités suivantes : FLAGYL (métronidazole) et ses génériques ; VANCOMYCINE et ses génériques ; sont utilisées hors AMM dans le traitement des infections à *C. difficile* en pédiatrie. Ces produits étant recommandés<sup>3</sup>, ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

A noter que la spécialité TARGOCID (téicoplanine) et ses génériques possède une AMM dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD). Cependant, ce traitement n'étant pas recommandé, il n'est donc pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

A noter que la spécialité ZINPLAVA (bezlotoxumab) peut être utilisée pour la prévention des récurrences à ICD chez les adultes à haut risque de récurrence. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (prophylaxie), ZINPLAVA (bezlotoxumab) n'est donc pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

### **05.2** Compareteurs non médicamenteux

A noter que d'autres stratégies non médicamenteuses peuvent être utilisés pour le traitement des ICD sévères en cas de perforation du côlon ou d'inflammation systémique telle que la colectomie abdominale totale avec iléostomie. La transplantation fécale en association à une antibiothérapie orale peut être utilisé en cas ICD récidivante multiple<sup>13</sup>. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (forme sévère ou récidivante), ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

#### **► Conclusion**

**Les comparateurs cliniquement pertinents de DIFICLIR (fidaxomicine) sont les spécialités FLAGYL (métronidazole) et ses génériques et la vancomycine générique (hors AMM).**

---

<sup>13</sup> Stephenne X et al. Transplantation fécale chez un enfant via une sonde de gastrojéjunostomie pour une infection récurrente à *Clostridium difficile*. Archives de Pédiatrie 2016 ; 23 :5 p540.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sur la base des informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de son dossier, les données sur l'évaluation internationale de DIFICLIR (fidaxomicine) sont présentées à titre indicatif dans le tableau ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	-
Allemagne	En cours	Population de l'AMM
Pays-Bas	Non	-
Belgique	Non	-
Espagne	En cours	Population de l'AMM
Italie	Non	-

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	17 octobre 2012 (inscription) (DIFICLIR comprimé pelliculé)
<b>Indication</b>	« DIFICLIR (fidaxomicine) est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections à <i>Clostridium difficile</i> (ICD), appelées également diarrhée associée à <i>C. difficile</i> (DACD). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »
<b>SMR</b> (libellé)	Le service médical rendu de DIFICLIR (fidaxomicine) est important dans les formes documentées d'infections à <i>C. difficile</i> (avec mise en évidence de la toxine dans les selles). Dans les infections où <i>C. difficile</i> n'est pas objectivé, le SMR est insuffisant.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Les deux antibiotiques les plus couramment utilisés dans le traitement des infections à <i>Clostridium difficile</i> 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 <i>Clostridium difficile</i> , 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).
<b>ASMR</b> (libellé)	Au vu des données disponibles, la Commission considère que DIFICLIR (fidaxomicine) apporte une amélioration du service médical modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections documentées à <i>C. difficile</i> .
<b>Etudes demandées</b>	NA

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La demande d'extension d'indication pédiatrique de DIFICLIR (fidaxomicine) comprimé pelliculé et l'inscription de la nouvelle présentation sous forme de granulés pour suspension buvable reposent principalement sur une étude clinique de phase III (SUNSHINE) descriptive, multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* vancomycine, en simple aveugle, en groupes parallèles. Cette étude a été réalisée chez des patients pédiatriques qui ont reçu la fidaxomicine sous forme de comprimé ou de suspension buvable selon leur âge. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la fidaxomicine.

Le laboratoire a également fourni une étude de phase II (OPT-80-206)<sup>14</sup>, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique de la fidaxomicine en poudre (forme différente de celle de l'AMM), elle sera détaillée dans la rubrique 08.3 Tolérance.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Rappel des données chez l'adulte

Pour rappel, l'évaluation de DIFICLIR (fidaxomicine) dans l'indication du traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD), reposait sur deux études de phase III de méthodologie similaire : l'étude 003<sup>15</sup> et l'étude 004<sup>16</sup>.

Ces études randomisées, double aveugle, contrôlées *versus* vancomycine ont montré la non-infériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine pendant 10 jours de traitement en termes de guérison clinique, en analyse *per protocol* (92,1 % *versus* 89,8 % pour l'étude 003 et 91,7 % *versus* 90,6 % pour l'étude 004).

Ces études ont montré une supériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine pour les critères secondaires suivants lors de l'analyse en intention de traiter : le pourcentage de récurrence (15,4 % *versus* 25,3 % pour l'étude 003 et 12,7 % *versus* 26,9% dans l'étude 004) et la guérison persistante dans les 4 semaines de traitement (74,6 % *versus* 64,1 % pour l'étude 003 et 76,6 % *versus* 63,4 % dans l'étude 004).

---

<sup>14</sup> O'Gorman MA et al. Safety and Pharmacokinetic Study of Fidaxomicin in Children With *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Phase 2a Multicenter Clinical Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 7, 210–218 (2018).

<sup>15</sup> Louie TJ et al. Fidaxomicin *versus* Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2011;364 : 422-31.

<sup>16</sup> 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](http://www.thelancet.com/infection) Published online February 8, 2012.

## 8.1.2 Données chez l'enfant

Référence	Etude 2819-CL-0202 (SUNSHINE)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02218372
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la fidaxomicine chez des patients pédiatriques ayant une diarrhée associée à <i>C. difficile</i> , ainsi que l'acceptabilité de la formulation en granulés pour suspension buvable.
Type de l'étude	Etude de phase III, descriptive, multicentrique, contrôlée, randomisée, en simple aveugle, en groupe parallèle, comparant l'efficacité et la tolérance de la fidaxomicine <i>versus</i> la vancomycine, stratifiée selon l'âge (naissance à < 2 ans, ≥ 2 ans à < 6 ans, ≥ 6 ans à < 12 ans et ≥ 12 à < 18 ans).  L'évaluation est menée en simple aveugle pour l'investigateur.
Date et durée de l'étude	Début de début d'étude : 9 janvier 2015. Date de fin de l'étude : 7 mars 2018. Etude conduite dans 74 centres en Europe, aux Etats-Unis et au Canada (dont 7 centres en France) ayant inclus 148 patients.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge &lt; 18 ans ;</li> <li>- <b>Diarrhée associée à <i>C. difficile</i> (DACD) selon les critères de diagnostics locaux</b> avec au moins 1 résultat positif de détection de la toxine A et / ou B ou de <i>C. difficile</i> toxigène dans les selles (dans les 72 heures précédant la randomisation) et : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Chez les patients &lt; 2 ans, présence de diarrhée aqueuse dans les 24 heures avant l'examen préalable,</li> <li>o Chez les patients ≥ 2 ans à &lt; 18 ans, présence de 3 ou plus selles non formées dans les 24 heures avant l'examen préalable ;</li> </ul> </li> <li>- Chez les patients &lt; 5 ans : test négatif au rotavirus.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge &lt; 6 mois (USA uniquement) ;</li> <li>- Utilisation concomitante du métronidazole, de la vancomycine par voie orale, ou de tout autre antibiotique pour le traitement de DACD ;</li> <li>- Colite pseudomembraneuse, une colite fulminante, un mégacôlon toxique ou un iléus ;</li> <li>- Diarrhée causée par un autre agent pathogène que <i>C. difficile</i> ;</li> <li>- Hypersensibilité connue à la fidaxomicine, la vancomycine ou à leur excipient ou à la teicoplanine ;</li> <li>- Antécédents de MICI (par exemple, la colite ulcéreuse ou maladie de Crohn) ;</li> <li>- Poids &lt; 2,5 kg (France uniquement).</li> </ul>
Schéma de l'étude	<p>L'état de sévérité est évalué lors d'entretiens, à l'aide d'un questionnaire standardisé, quotidiennement pendant la période de traitement, puis aux jours 2, 9, 16, 23 et 30 après la fin de traitement.</p> <p>L'évaluation de la réponse clinique est évaluée à la fin du traitement et confirmée 2 jours après la fin du traitement. Les autres évaluations d'efficacité sont réalisées chez les patients ayant eu une réponse clinique (initiale et confirmée) La tolérance a été évaluée chez tous les patients suivis jusqu'à la fin de l'étude.</p>  <pre> graph LR     A[Obtenir un consentement éclairé] --&gt; B[Période de dépistage]     B --&gt; C[Confirmation des critères d'inclusion et d'exclusion]     C --&gt; D[Traitement de 10 jours par fidaxomicine ou vancomycine]     D --&gt; E[Période de suivi (30 jours)]     </pre>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe expérimental :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fidaxomicine, voie orale pendant 10 jours : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Âge &lt; 6 ans* : 32 mg/kg/jour sans dépasser la dose de 400 mg/jour (granulés pour suspension buvable),</li> <li>o Âge ≥ 6 ans et &lt; 18 ans : 2 comprimés de 200 mg/jour.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Groupe comparateur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vancomycine, voie orale pendant 10 jours :</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Âge &lt; 6 ans* : 40 mg/kg/ jour sans dépasser la dose de 500 mg/jour (poudre pour solution orale),</li> <li>○ Âge ≥ 6 ans et &lt; 18 ans : 4 gélules de 125 mg/jour.</li> </ul> <p>*Si les patients ne pouvaient pas avaler de comprimés ou de gélules, la fidaxomicine suspension buvable ou la vancomycine solution orale pouvait être administrée selon le bras de randomisation.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Réponse clinique confirmée<sup>17</sup> à la fin du traitement + 2 jours, évaluée par l'investigateur (conférence téléphonique ou visite médicale).</b></p> <p>L'analyse est conduite sur la population Full Analysis Set (FAS) et population en intention de traiter (ITT).</p>
<b>Critères de jugement secondaires exploratoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Réponse clinique persistante à la fin de l'étude (fin de traitement + 30 jours) :</b> réponse clinique confirmée sans récurrence d'ICD jusqu'au moment de l'évaluation au cours de la période de suivi ;</li> <li>- <b>Guérison globale à la fin de l'étude (fin de traitement + 9, +16 et +23 jours) :</b> réponse clinique persistante et réponse clinique confirmée (fin de traitement + 9 jours, fin de traitement + 16 jours et fin de traitement + 23 jours) ;</li> <li>- <b>Délai de résolution de la diarrhée :</b> défini par le temps écoulé du début du traitement jusqu'à la résolution de la diarrhée (estimé en heures à partir de plus de 30 minutes) ;</li> <li>- <b>Récurrence de la DACD pendant la période de suivi</b> est définie par : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ De la naissance à &lt; 2 ans : la réapparition de diarrhées aqueuses après une réponse clinique confirmée dans des proportions supérieures à celles observées lors du dernier jour de traitement avec un test positif direct ou indirect de la présence de <i>C. difficile</i> toxigène dans les selles et nécessitant selon l'investigateur un traitement anti-infectieux de l'ICD,</li> <li>○ Âge ≥ 2 à 18 ans : la réapparition de diarrhées dans des proportions supérieures à celles observées lors du dernier jour de traitement (fréquences de selles non formées évacuées), après une réponse clinique confirmée et un test positif (direct ou indirect) à la présence de <i>C. difficile</i> toxigène dans les selles et nécessitant selon l'investigateur un traitement anti-infectieux de l'ICD ;</li> </ul> </li> <li>- <b>Délai de récurrence pendant la période de suivi :</b> il est défini par le délai (en jours) depuis la réponse clinique confirmée jusqu'au début de la récurrence ;</li> <li>- <b>Tolérance ;</b></li> <li>- <b>Acceptabilité de la forme buvable<sup>18</sup> :</b> lors de la première administration du médicament et au 7<sup>ème</sup> jour (+/- 1 jour) chez tous les patients recevant de la fidaxomicine en suspension buvable et de la vancomycine en solution orale.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Un nombre de 144 patients (soit un minimum de 24 patients par sous-groupe) a été fixé, en accord avec le comité de développement pédiatrique (PDCO) dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique (PIP), en se basant sur des considérations pratiques et cliniques au vue de la faible prévalence de la pathologie. L'étude n'était pas statistiquement puissante pour des tests.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse des critères de jugement finales</u></p> <p>L'effet de la fidaxomicine comparée à la vancomycine est estimé par la différence des proportions ajustée sur l'âge et son intervalle confiance à 95% en utilisant la</p>

<sup>17</sup> Réponse clinique confirmée est définie en fonction de l'âge, comme suit :

- de la naissance à < 2 ans : absence de diarrhée aqueuse pendant 2 jours consécutifs durant le traitement avec des patients en bon état général jusqu'à l'arrêt du traitement. Les patients ne doivent pas nécessiter le recours à d'autres traitements contre la DACD durant les 2 jours qui suivent l'arrêt du traitement. La résolution de la diarrhée a été évaluée lors des entretiens avec le patient, le parent ou le tuteur légal complété par un examen des dossiers personnels du patient pour la journée (s'il est hospitalisé) et la présence de diarrhée aqueuse,
- âge ≥ 2 ans à 18 ans : amélioration du nombre et du caractère des selles définie par un nombre de selles non formées < 3 durant 2 jours consécutifs et pendant la durée du traitement avec des patients en bon état général jusqu'à l'arrêt du traitement. Les patients ne doivent pas nécessiter le recours à d'autres traitements contre la DACD jusqu'à la fin de l'étude. La résolution de la diarrhée a été évaluée lors des entretiens avec le patient, le parent ou le tuteur légal, complété par un examen des dossiers personnels du patient pour la journée (s'il est hospitalisé) et du nombre de selles non formées.

<sup>18</sup> L'acceptabilité de la forme buvable a été évaluée au moyen d'une échelle d'évaluation à 5 points par le personnel hospitalier en cas d'hospitalisation ou par le patient, le parent ou le tuteur légal si soins à domicile. Dans le cas où le médicament a été rejeté sans administration orale réelle, la réponse n'a pas pu être évaluée.

méthode de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) et celle de Newcombe, respectivement.

Les délais de récurrences ainsi que le temps de résolution de la diarrhée sont comparés par le test de Log Rank.

#### Population d'analyse

- **Population Full Analysis Set (FAS)** : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude. Il s'agit des patients analysés dans le groupe de traitement alloué par la randomisation. Cette population était utilisée pour les analyses d'efficacité (critères de jugement primaire et secondaires).
- **Population Safety Analysis Set (SAS)** : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament de l'étude (fidaxomicine ou vancomycine). Cette population était utilisée pour l'analyse de tolérance.
- **Population Intent-to-treat (ITT)** : tous les patients randomisés, ayant reçu ou non un médicament à l'étude (fidaxomicine ou vancomycine). Cette population était utilisée pour l'analyse de sensibilité.
- **Population pharmacokinetics analysis set (PKAS)** : tous les patients randomisés dans le groupe fidaxomicine, ayant reçu au moins 1 dose de fidaxomicine et ayant au moins 1 mesure valide de concentration plasmatique ou de concentration fécale de fidaxomicine ou de son métabolite principal OP-1118.

#### Principaux amendements au protocole

Au total, 4 amendements ont été apportés au protocole de l'étude. Les principales modifications sur le plan clinique sont résumées ci-après :

- *Amendement 2 (21/11/2014)* : modification de la population : inclusion des patients pédiatriques dès la naissance ; suppression de la visite / examen physique à la visite de la fin de l'étude ; modification du délai de détection de la DACD positive (72 heures au lieu de 48 heures avant la randomisation).
- *Amendement 4 (06/11/2015, après le début du recrutement)* : exclusion des patients pesant < 2,5 kg à la demande de l'ANSM, au motif que la posologie serait supérieure à celle recommandée (> 32 mg / kg).

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Au total, 148 patients ont été randomisés (2 :1) dans l'étude : 100 patients dans le groupe traité par fidaxomicine et 48 patients dans le groupe traité par vancomycine.

Dans les populations d'analyse de l'efficacité (FAS) et de tolérance (SAS), 98 patients ont été traités par fidaxomicine et 44 patients ont été traités par vancomycine.

La répartition de la population globale et des sous-groupes en fonction du type d'analyse est présentée dans le tableau 1.

**Tableau 1. Répartition des patients selon la population d'analyse en global et en sous-groupe**

	Fidaxomicine	Vancomycine	Total
<b>Population globale, n (%)</b>			
Intention de traiter (ITT)	100 (100,0)	48 (100,0)	148 (100,0)
Full analysis set (FAS)	98 (98,0)	44 (91,7)	142 (95,9)
Safety analysis set (SAS)	98 (98,0)	44 (91,7)	142 (95,9)
Pharmacokinetics Analysis Set (PKAS)	95 (95,0)	0	95 (64,2)
<b>De la naissance à &lt; 2 ans, n (%)*</b>			
Intention de traiter (ITT)	20 (100,0)	10 (100,0)	30 (100,0)
Full analysis set (FAS)	20 (100,0)	10 (100,0)	30 (100,0)
<b>Âge ≥ 2 ans et &lt; 6 ans, n (%)</b>			
Intention de traiter (ITT)	33 (100,0)	16 (100,0)	49 (100,0)
Full analysis set (FAS)	32 (97,0)	16 (100,0)	48 (98,0)
<b>Âge ≥ 6 ans et &lt; 12 ans, n (%)</b>			
Intention de traiter (ITT)	27 (100,0)	13 (100,0)	40 (100,0)
Full analysis set (FAS)	26 (96,3)	10 (76,9)	36 (90,0)
<b>Âge ≥ 12 ans et &lt; 18 ans, n (%)</b>			
Intention de traiter (ITT)	20 (100,0)	9 (100,0)	29 (100,0)
Full analysis set (FAS)	20 (100,0)	8 (88,9)	28 (96,6)

\* dont 1 patient âgé < 6 mois

### ▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients inclus (population FAS) étaient de sexe masculin (58,2 % des patients dans le groupe fidaxomicine *versus* 56,3 % des patients dans le groupe vancomycine) et caucasiens (81,7 %). L'âge moyen était de 80,0 mois (6,7 ans) dans le groupe fidaxomicine et de 73,9 mois (6,2 ans) dans le groupe vancomycine.

Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques démographiques, à l'exception d'un âge moyen plus jeune dans le groupe vancomycine (Tableau 2).

Au cours des 3 mois précédant l'inclusion, 40,1 % (57/142) des patients ont rapportés des antécédents d'épisodes de diarrhée et 26,8 % (38/142) des épisodes de diarrhée antérieurs avec confirmation d'une DACD. Les antécédents d'épisodes de diarrhée ont été traités par des antibiotiques chez 21,8 % des patients. Les antécédents de diarrhée ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe fidaxomicine que dans le groupe vancomycine (antécédents d'épisodes de diarrhée : 42,9 % *versus* 34,1 %).

L'ensemble des patients ont été testés positifs pour le *C. difficile*, à l'exception d'un patient qui n'a pas été testé. Le test de dépistage du rotavirus a été réalisé chez les patients âgés de moins de 5 ans et 67,6 % des patients ont obtenu un résultat négatif.

Les facteurs de risque contribuant à l'épisode actuel d'infection à *C. difficile* ont été rapportés chez 79,6 % patients avec notamment l'utilisation d'antibiotiques chez 51,0 % patients traités par fidaxomicine et 65,9 % patients traités par vancomycine.

Les médicaments concomitants les plus fréquents ont été les médicaments agissant sur le tube digestif et le métabolisme (86,6 %) et les anti-infectieux à usage systémique (73,9 %). Parmi les anti-infectieux, 71,4 % (70/98) des patients du groupe fidaxomicine et 70,5 % (31/44) des patients du groupe vancomycine ont été traités de manière concomitante par des antibiotiques à usage systémique.

**Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans la population FAS**

	Fidaxomicine (n = 98)	Vancomycine (n = 44)	Total (N = 142)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Garçon	57 (58,2)	25 (56,8)	82 (57,7)
Fille	41 (41,8)	19 (43,2)	60 (42,3)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>			
Caucasienne	81 (82,7)	35 (79,5)	116 (81,7)
Africaine ou Afro-américaine	6 (6,1)	2 (4,5)	8 (5,6)
Asiatique	2 (2,0)	0	2 (1,4)
Autre	4 (4,1)	1 (2,3)	5 (3,5)
Manquante	5 (5,1)	6 (13,6)	11 (7,7)
<b>Âge, mois</b>			
Moyenne (ET)	80,0 (62,2)	73,9 (60,0)	78,1 (61,3)
Médiane (min. - Max.)	60,0 (1 – 204)	48,0 (8 – 204)	60,0 (1 – 204)
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>			
≥ 6 mois à < 18 ans	97 (99,0)	44 (100)	141 (99,3)
< 2 ans	20 (20,4)	10 (22,7)	30 (21,1)
< 6 mois	1 (1,0)	0	1 (0,7)
≥ 6 mois à < 2 ans	19 (19,4)	10 (22,7)	29 (20,4)
≥ 2 ans à < 18 ans	78 (79,6)	34 (77,3)	112 (78,9)
≥ 2 ans à < 6 ans	32 (32,7)	16 (36,4)	48 (33,8)
≥ 6 ans à < 12 ans	26 (26,5)	10 (22,7)	36 (25,4)
≥ 12 ans à < 18 ans	20 (20,4)	8 (18,2)	28 (19,7)
<b>Épisode antérieur de diarrhée avec confirmation de DACD, n (%)</b>			
Inconnu	3 (3,1)	3 (6,8)	6 (4,2)
DACD non confirmée	11 (11,2)	2 (4,5)	13 (9,2)
Oui	28 (28,6)	10 (22,7)	38 (26,8)
1	21 (21,4)	7 (15,9)	28 (19,7)
2	5 (5,1)	2 (4,5)	7 (4,9)
≥ 3	2 (2,0)	1 (2,3)	3 (2,1)
Traité(e) par antibiotiques	24 (24,5)	7 (15,9)	31 (21,8)
<b>Antécédent des selles 24 heures avant l'inclusion</b>			
<b>Présence de diarrhée aqueuse, n (%)</b>			
Oui	20 (20,4)	10 (22,7)	30 (21,1)
Non	0	0	0
NA	78 (79,6)	34 (77,3)	112 (78,9)
<b>Nombre de selles non formées</b>			
n	78	33	111
Moyenne (ET)	6,4 (6,3)	6,3 (5,8)	6,4 (6,1)
Médiane (min. – Max.)	5,0 (3 - 48)	4,0 (3 – 24)	4,0 (3 – 48)
n (%)			
< 3	0	0	0
3 à 5	49 (50,0)	23 (52,3)	72 (50,7)
6 à 10	22 (22,4)	6 (13,6)	28 (19,7)
≥ 11	7 (7,1)	4 (9,1)	11 (7,7)
NA	20 (20,4)	10 (22,7)	30 (21,1)
<b>Diagnostique et facteurs de risque</b>			
<b>Test de dépistage de la toxine à <i>Clostridium difficile</i>, n (%)</b>			
Positif	98 (100,0)	43 (97,7)	141 (99,3)
Négatif	0	0	0
Non réalisé	0	1 (2,3)	1 (0,7)
<b>Test de dépistage rotavirus, n (%)‡</b>			
Positif	0	0	0
Négatif	65 (66,3)	31 (70,5)	96 (67,6)
Non réalisé	0	1 (2,3)	1 (0,5)
NA	33 (33,7)	12 (27,3)	45 (31,7)
<b>Facteurs de risque contribuant à l'épisode actuel</b>			
Oui	76 (77,6)	37 (84,1)	113 (79,6)
Non	22 (22,4)	7 (15,9)	29 (20,4)
Inconnu	0	0	0
<b>Facteurs de risque contribuant à l'épisode actuel\$</b>			
Antibiotiques	50 (51,0)	29 (65,9)	79 (55,6)
Cancer	42 (42,9)	18 (40,9)	60 (42,3)
Autre	17 (17,3)	7 (15,9)	24 (16,9)

DACD : diarrhée associée à *Clostridium difficile* ; ET : écart-type ; FAS : Full analysis set ; Max : maximum ; Min : minimum ; NA : non applicable.

‡ Le test de dépistage du rotavirus n'était requis que pour les patients âgés de moins de 5 ans. Les patients ≥ de 5 ans qui n'ont pas été testés pour le rotavirus lors du dépistage ont été inclus dans la catégorie NA.

§ Les facteurs de risque de DACD ont été évalués par l'investigateur dans une section indépendante du rapport clinique (eCRF), ce qui explique la différence avec le tableau des médicaments concomitants.

¶ Y compris l'hospitalisation, l'immunosuppression, la chirurgie (par exemple, transplantation du foie, résection intestinale) et le contact permanent avec un parent infecté par la DACD.

### ► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (analyses en population FAS et en population ITT)

Le pourcentage de réponse clinique confirmée à la fin du traitement + 2 jours a été similaire entre les deux groupes (cf. Tableau 3) :

- Analyse FAS : 77,6 % (76/98) avec la fidaxomicine *versus* 70,5 % (31/44) avec la vancomycine, différence ajustée de 7,5 % (IC<sub>95%</sub> : [-7,4 ; 23,9]) ;
- Analyse ITT : 76,0 % (76/100) avec la fidaxomicine *versus* 64,6 % (31/48) avec la vancomycine, différence ajustée de 11,3 % (IC<sub>95%</sub> : [-4,0 ; 27,3]).

**Tableau 3. Réponse clinique confirmée à la fin du traitement + 2 jours évalué par l'investigateur (population FAS et ITT)**

	Fidaxomicine	Vancomycine	Différence (%)	Différence ajustée (%)
<b>Population FAS</b>				
n	98	44	-	-
Réponse clinique confirmée, n (%)†	76 (77,6)	31 (70,5)	7,1	7,5
IC <sub>95%</sub> (%)	(68,0 ; 85,4)	(54,8 ; 83,2)	NA	(-7,4 ; 23,9)
Données manquantes	3 (3,1)	1 (2,3)	NA	NA
<b>Population ITT</b>				
n	100	48	-	-
Réponse clinique confirmée, n (%)†	76 (76,0)	31 (64,6)	11,4	11,3
IC <sub>95%</sub> (%)	(66,4 ; 84,0)	(49,5 ; 77,8)	NA	(-4,0 ; 27,3)
Données manquantes	5 (5,0)	5 (10,4)	NA	NA

IC : intervalle de confiance ; FAS : full analysis set ; NA : non applicable.

† Incluant tous les patients, quel que soit leur statut de réponse clinique initiale.

La différence de traitement ajustée des pourcentages a été calculée en utilisant la méthode Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée. Les IC<sub>95%</sub> binomiaux exacts sont présentés pour la proportion de traitement et la différence de traitement. Les IC<sub>95%</sub> Newcombe sont présentés pour la différence de traitement ajustée (Yeonhee & Seunghyun, 2013).

Les résultats de la réponse clinique confirmée (RCC) à la fin du traitement + 2 jours par sous-groupes d'âge dans la population FAS sont présentés dans le tableau 4. Cependant, les faibles effectifs par tranche d'âge ne permettent pas une comparaison robuste entre les groupes.

**Tableau 4. Réponse clinique confirmée à la fin du traitement + 2 jours par sous-groupe d'âge (population FAS)**

	Fidaxomicine	Vancomycine	Différence (%)
<b>De la naissance à &lt; 2 ans</b>			
n	20	10	-
Réponse clinique confirmée, n (%)†	13 (65,0)	9 (90,0)	-25,0
IC <sub>95%</sub> (%)	(40,8 ; 84,6)	(55,5 ; 99,7)	(-53,0 ; 3,0)
Données manquantes	0	0	NA
<b>Âge ≥ 2 ans et &lt; 6 ans</b>			
n	32	16	-
Réponse clinique confirmée, n (%)†	25 (78,1)	12 (75,0)	3,1
IC <sub>95%</sub> (%)	(60,0 ; 90,7)	(47,6 ; 92,7)	(-22,5 ; 28,7)
Données manquantes	0	1 (6,3)	NA
<b>Âge ≥ 6 ans et &lt; 12 ans</b>			
n	26	10	-
Réponse clinique confirmée, n (%)†	23 (88,5)	5 (50,0)	38,5
IC <sub>95%</sub> (%)	(69,8 ; 97,6)	(18,7 ; 81,3)	(5,1 ; 71,8)
Données manquantes	2 (7,7)	0	NA
<b>Âge ≥ 12 ans et &lt; 18 ans</b>			
n	20	8	-
Réponse clinique confirmée, n (%)†	15 (75,0)	5 (62,5)	12,5
IC <sub>95%</sub> (%)	(50,9 ; 91,3)	(24,5 ; 91,5)	(-26,0 ; 51,0)
Données manquantes	1 (5,0)	0	NA

IC : intervalle de confiance ; FAS : full analysis set ; NA : non applicable.

Inclus tous les patients, quel que soit leur statut de réponse clinique initiale. Les niveaux de stratification correspondent aux groupes d'âge définis à des fins de randomisation. Les IC<sub>95%</sub> binomiaux exacts sont présentés pour la proportion de traitement et la différence de traitement.

#### ► Critères de jugement secondaires évalués par l'investigateur (population FAS)

Les principaux résultats des critères de jugement secondaires sont présentés dans les tableaux 5, 6 et 7. La réponse globale à la fin du traitement et la réponse clinique persistante ainsi que les récurrences ont semblé plus favorables avec la fidaxomicine qu'avec la vancomycine.

**Tableau 5. Guérison globale, récurrence de la DACD et réponse clinique persistante à la fin du traitement + 9, +16, +23 et +30 jours dans la population FAS**

	Fidaxomicine (n = 98)	Vancomycine (n = 44)	Différence (%)	Différence ajustée (%)
<b>Fin de l'étude + 9 jours</b>				
<b>Guérison globale à la fin de l'étude‡</b>				
Oui, n (%)	74 (75,5)	24 (54,5)	21,0	21,3
IC <sub>95%</sub> (%)	(65,8 ; 83,6)	(38,8 ; 69,6)	NA	(4,5 ; 37,7)
<b>Récurrence de la DACD</b>				
Oui, n (%)	4 (5,3)	7 (22,6)	-17,3	-16,3
IC <sub>95%</sub> (%)	(1,5 ; 12,9)	(9,6 ; 41,1)	NA	(-34,2 ; -1,8)
<b>Réponse clinique persistante</b>				
Oui, n (%)	72 (94,7)	24 (77,4)	17,3	16,3
IC <sub>95%</sub> (%)	(87,1 ; 98,5)	(58,9 ; 90,4)	NA	(1,8 ; 34,2)
<b>Fin de l'étude + 16 jours</b>				
<b>Guérison globale à la fin de l'étude‡</b>				
Oui, n (%)	70 (71,4)	23 (52,3)	19,2	19,4
IC <sub>95%</sub> (%)	(61,4 ; 80,1)	(36,7 ; 67,5)	NA	(2,3 ; 35,9)
<b>Récurrence de la DACD</b>				
Oui, n (%)	6 (7,9)	8 (25,8)	-18,6	-17,2
IC <sub>95%</sub> (%)	(3,0 ; 16,4)	(11,9 ; 44,6)	NA	(-35,6 ; -1,9)
<b>Réponse clinique persistante</b>				
Oui, n (%)	68 (89,5)	22 (71,0)	18,6	17,2
IC <sub>95%</sub> (%)	(80,3 ; 95,3)	(52,0 ; 85,8)	NA	(1,9 ; 35,6)
<b>Fin de l'étude + 23 jours</b>				
<b>Guérison globale à la fin de l'étude‡</b>				
Oui, n (%)	67 (68,4)	22 (50,0)	18,4	18,8
IC <sub>95%</sub> (%)	(58,2 ; 77,4)	(34,6 ; 65,4)	NA	(1,5 ; 35,3)
<b>Récurrence de la DACD</b>				
Oui, n (%)	9 (11,8)	9 (29,0)	-16,9	-15,8
IC <sub>95%</sub> (%)	(5,6 ; 21,3)	(14,2 ; 48,0)	NA	(-34,5 ; 0,5)
<b>Réponse clinique persistante</b>				
Oui, n (%)	65 (85,5)	22 (71,0)	16,9	15,8
IC <sub>95%</sub> (%)	(75,6 ; 92,5)	(52,0 ; 85,8)	NA	(-0,5 ; 34,5)
<b>Fin de l'étude + 30 jours</b>				
<b>Guérison globale à la fin de l'étude‡</b>				
Oui, n (%)	67 (68,4)	22 (50,0)	18,4	18,8
IC <sub>95%</sub> (%)	(58,2 ; 77,4)	(34,6 ; 65,4)	NA	(1,5 ; 35,3)
<b>Récurrence de la DACD</b>				
Oui, n (%)	9 (11,8)	9 (29,0)	-16,9	-15,8
IC <sub>95%</sub> (%)	(5,6 ; 21,3)	(14,2 ; 48,0)	NA	(-34,5 ; 0,5)
<b>Réponse clinique persistante</b>				
Oui, n (%)	65 (85,5)	22 (71,0)	16,9	15,8
IC <sub>95%</sub> (%)	(75,6 ; 92,5)	(52,0 ; 85,8)	NA	(-0,5 ; 34,5)

DACD : diarrhée associée au *Clostridium difficile* ; IC : intervalle de confiance ; FAS : Full analysis set ; NA : non applicable

‡ Incluant tous les patients, quel que soit leur statut de réponse clinique initiale/ réponse clinique confirmée.

Les paramètres dérivés de la réponse clinique initiale/réponse clinique confirmée et de la réponse clinique persistante (c'est-à-dire après dérivation logique) sont utilisés pour évaluer la guérison globale.

Tout patient présentant une première récurrence de DACD était supposé avoir une récurrence à tous les moments ultérieurs et, par conséquent, la récurrence était considérée comme un événement cumulatif chez un patient.

La différence de traitement ajustée des pourcentages a été calculée en utilisant la méthode Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée. Les niveaux de stratification correspondent aux groupes d'âge définis à des fins de randomisation. Les IC<sub>95%</sub> binomiaux exacts sont présentés pour la proportion de traitement. Les IC<sub>95%</sub> Newcombe sont présentés pour la différence de traitement ajustée (Yeonhee & Seunghyun, 2013).

**Tableau 6. Délai de résolution de la diarrhée, délai de récurrence de la DACD dans la population FAS**

	Fidaxomicine (n = 98)	Vancomycine (n = 44)	Log-rank Test P value
<b>Délai de résolution de la diarrhée par méthode Kaplan Meier†</b>			
n‡	98	44	
Nombre de patient ayant l'évènement (censuré)	74 (24)	32 (12)	0,579
Délai médian (IC <sub>95%</sub> ) en heure	58 (29,0 ; 122,0)	97 (42,0 ; 146,0)	NA
n§	74	32	
Délai moyen (ET) en heure	55,1 (60,0)	63,2 (56,4)	NA
<b>Délai de récurrence de la DACD par méthode Kaplan Meier£</b>			
n*	76	31	
Nombre de patient ayant l'évènement (censuré)	9 (67)	9 (22)	0,023
Délai médian (IC <sub>95%</sub> ) en jour	25 (NE ; NE)	26 (NE ; NE)	NA
n§	9	9	
Délai moyen (ET) en jour	11,9 (6,2)	9,1 (6,6)	NA

DACD : diarrhée associée au *Clostridium difficile* ; ET : écart-type ; IC : intervalle de confiance ; FAS : full analysis set ; NE : non évaluable ; NA : non applicable.

† Les patients qui ont terminé la période de traitement de 10 jours mais qui n'ont pas eu de résolution de la diarrhée avant la fin du traitement ont été censurés au jour 10 (240 heures). Les patients qui n'ont pas terminé la période de traitement de 10 jours, ont interrompu le traitement plus tôt mais n'ont pas eu de résolution de la diarrhée jusqu'au jour de l'interruption ont été censurés au jour de l'interruption (jours convertis en heures). Les patients dont la diarrhée n'a pas continué après la première dose du médicament à l'étude sont inclus avec un délai de résolution de la diarrhée d'une heure. £ Les patients ayant une réponse clinique confirmée à la fin du traitement + 2 jours, qui ont terminé la période de suivi mais n'ont pas connu de récurrence de DACD ont été censurés à la fin du traitement + 30 jours, et ceux qui n'ont pas terminé la période de suivi et ont cessé leurs activités pendant cette période et n'ont pas connu de récurrence de DACD ont été censurés au jour de l'arrêt du traitement. ‡ Nombre de patients au total, avec une résolution valide du statut de la diarrhée. \* Nombre de patient avec une réponse clinique confirmée positive. § Statistiques sommaires pour les patients ayant un événement observé (résolution ou récurrence de la diarrhée).

L'acceptabilité de la forme buvable a été évaluée pour les deux traitements aux jours 1 et 7 (tableau 7).

**Tableau 7. Acceptabilité de la forme buvable des patients aux jours 1 et 7 (fidaxomicine en granulés pour suspension buvable et vancomycine en solution buvable) dans la population FAS**

	Fidaxomicine (n = 67)		Vancomycine (n = 30)	
	Jour 1	Jour 7	Jour 1	Jour 7
<b>Evaluation, n (%)</b>				
Affeux	4 (7,3)	2 (3,8)	5 (20,0)	3 (12,0)
Médiocre	6 (10,9)	5 (9,6)	3 (12,0)	5 (20,0)
Correct	13 (23,6)	8 (15,4)	6 (24,0)	5 (20,0)
Bon	19 (34,5)	21 (40,4)	7 (28,0)	9 (36,0)
Excellent	13 (23,6)	16 (30,8)	4 (16,0)	3 (12,0)
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>52</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
Données manquantes	12	15	5	5
<b>Evaluation relative, n (%)</b>				
Augmentation	NA	16 (30,8)	NA	5 (20,0)
Pas de changement	NA	29 (55,8)	NA	16 (64,0)
Diminution	NA	7 (13,5)	NA	4 (16,0)
Données manquantes	NA	3	NA	0

FAS : full analysis set ; NA : non applicable.

## 08.2 Résistance au traitement

Selon le RCP en vigueur :  
« **Mécanismes de résistance**

Aucun élément transférable conférant une résistance à la fidaxomicine n'a encore été décrit. De plus, aucune résistance croisée n'a été identifiée avec les autres classes d'antibiotiques incluant les  $\beta$ -lactamines, les macrolides, le métronidazole, les quinolones, la rifampicine et la vancomycine. Des mutations spécifiques de l'ARN polymérase sont associées à une diminution de la sensibilité à la fidaxomicine. »

## 08.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude SUNSHINE dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## 08.4 Tolérance

### 8.4.1 Rappel des données de tolérance chez l'adulte

Les deux études cliniques de phase III (003 et 004) ont évalué la tolérance de DIFICLIR (fidaxomicine) chez l'adulte. Les données présentées ci-après reposent sur une analyse combinée des deux études de phase III.

Près de deux tiers des patients ont eu au moins un évènement indésirable (EI) avec une incidence similaire entre les deux groupes. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les nausées (9,9 % dans chacun des groupes), l'hypokaliémie (7,1 % groupe fidaxomicine *versus* 6,0 % groupe vancomycine), la céphalée (6,2 % *versus* 4,3 %), vomissements (6,0 % *versus* 5,8 %) et douleur abdominale (5,7 % *versus* 3,1 %).

L'incidence des EI liés ou possiblement liés au traitement a été rapportée chez 11 % des patients environ dont les plus fréquemment rapportés sont la nausée (2,7 % *versus* 3,4 %) et les vomissements (1,2 % *versus* 1,4 %).

L'incidence des évènements indésirables graves (EIG) a été rapportés chez 25 % des patients issus de l'analyse combinée des deux études cliniques. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans les deux études ont été : la colite à *C. difficile* (8 patients traités par fidaxomicine *versus* 9 patients traités par vancomycine), la pneumonie (8 *versus* 10), le sepsis (7 *versus* 5) et l'hyponatrémie (6 *versus* 3).

Le nombre de décès cumulé dans les deux études a été de 36 décès survenus dans le groupe fidaxomicine *versus* 38 décès survenus dans le groupe vancomycine. Aucun des décès n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement à l'étude.

### 8.4.2 Données issues des études cliniques pédiatriques

#### 8.4.2.1 Etude SUNSHINE

Dans l'étude SUNSHINE, la durée médiane d'exposition a été de 11 (5-12) jours pour les deux groupes de traitements fidaxomicine (n = 98) et vancomycine (n = 44). Dans le groupe fidaxomicine, 68,4 % (67/98) des patients ont reçu les granulés pour suspension buvable et 31,6 % (31/98) des patients ont reçu les comprimés pelliculés. Dans le groupe vancomycine, 68,2 % (30/44) des patients ont reçu la solution orale et 31,8 % (14/44) des patients ont reçu les gélules. Les patients traités par fidaxomicine ont reçu une dose moyenne de  $19,2 \pm 9,0$  mg/kg/jour (soit  $345,6 \pm 59,9$  mg/jour). Dans le groupe vancomycine, les patients ont reçu une dose moyenne de  $24,4 \pm 11,8$  mg/kg/jour (soit  $431,5 \pm 57,9$  mg/jour).

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable (EI) a été comparable entre les deux groupes de traitements : fidaxomicine (73,5 %, 72/98) *versus* vancomycine (75,0 %, 33/44). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la fièvre (13,3 % *versus* 22,7 %), les céphalées (8,2 % *versus* 0,0 %), les vomissements (7,1 % *versus* 13,6 %), la diarrhée (7,1 % *versus* 11,4 %) et les douleurs abdominales (5,1 % *versus* 20,5 %).

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable (EI) n'était pas différent entre les différents sous-groupes stratifiés selon l'âge.

Les EI liés au traitement ont été rapportés chez 7,1 % (7/98) des patients du groupe fidaxomicine et chez 11,4 % (5/44) des patients du groupe vancomycine. Dans le groupe fidaxomicine, l'EI lié au traitement le plus fréquemment rapporté a été la constipation (2,0 %). Dans le groupe vancomycine, les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les candidoses oropharyngées (2,3 %), les vomissements (2,3 %), les douleurs abdominales (2,3 %), les infections mycosiques vulvo-vaginale (2,3 %) et l'hypotension artérielle (2,3 %).

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable grave (EIG) a été comparable entre les deux groupes de traitements : fidaxomicine (24,5 %, 24/98) *versus* vancomycine (27,3 %, 12/44). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les neutropénies fébriles (3,1 % *versus* 2,3 %), les sepsis (2,0 % *versus* 0,0 %), la fièvre (2,0 % *versus* 4,5 %), la déshydratation (2,0 % *versus* 0,0 %) et l'insuffisance rénale aigue (2,0 % *versus* 0,0 %).

Dans le groupe fidaxomicine, 3 décès non liés au traitement selon l'investigateur ont été rapportés pendant la période de suivi. Ces décès faisaient suite à une septicémie à *Klebsiella* post greffe de cellule souche, une détérioration d'une leucémie myéloïde aigue et une suspicion d'encéphalopathie métabolique (syndrome de Leigh).

Dans le groupe vancomycine, 2 décès non liés au traitement selon l'investigateur ont été rapportés pendant la période de suivi.

#### **8.4.2.2 Etude OPT-80-206**

Dans l'étude OPT-80-206, la durée médiane d'exposition a été de 10 (1-12) jours dans le groupe recevant la fidaxomicine (n = 38) en poudre pour suspension orale (63,2 %, 24/38) ou en comprimés pelliculés (36,8 %, 14/38). La majorité des patients ont reçu une dose de 200 mg toutes les 12 heures (68,4 %, 36/38).

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable (EI) a été de 73,7 % (28/38). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la fièvre (10,5 %), les vomissements (10,5%), les douleurs abdominales supérieures (7,9 %) et les colites à *C. difficile* (7,9 %).

Les EI liés au traitement ont été rapportés chez 15,8 % (6/38) des patients. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été l'urticaire (5,3 %) et les vomissements (5,3 %).

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 23,7 % (9/38). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les colites à *C. difficile* (7,9 %) et les vomissements (5,3 %).

Un seul décès non lié au traitement selon l'investigateur a été rapporté à la suite d'une insuffisance respiratoire.

#### **8.4.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le laboratoire a fourni le plan de gestion des risques (PGR) version 13.0 datant du 17 octobre 2019. Celui-ci ne comporte aucun risque important identifié ou potentiel, ni information manquante concernant la spécialité DIFICLIR (fidaxomicine).

#### 8.4.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le rapport périodique de sécurité actualisé (PSUR) version 9 couvrant la période du 27 mai 2016 au 26 mai 2017. Au cours de cette période, aucune action réglementaire n'a été prise pour la spécialité DIFICLIR (fidaxomicine) pour des raisons de tolérance.

#### 8.4.5 Données issues du RCP

##### « Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : vomissements (1,2%), nausées (2,7%) et constipation (1,2%).

##### Tableau listant les effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables associés à la fidaxomicine administrée en deux prises par jour dans le traitement de l'infection à *C. difficile*, rapportés chez au moins 2 patients ; les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquents	Peu fréquents	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		rash, prurit	réactions d'hypersensibilité (angioedème, dyspnée)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		diminution de l'appétit	
Affections du système nerveux		étourdissements, céphalées, dysgueusie	
Affections gastro-intestinales	vomissements, nausées, constipation	météorisme abdominal, flatulences, sécheresse buccale	

##### Description des effets indésirables observés

Des réactions d'hypersensibilité aiguës, telles que des angioedèmes ou des dyspnées, ont été rapportées après commercialisation (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

##### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la fidaxomicine ont été évaluées chez 136 patients de la naissance à moins de 18 ans. Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes. En plus des effets indésirables présentés dans le tableau 1, deux cas d'urticaire ont été rapportés. »

#### 8.4.6 Autres informations

Sans objet.

### 08.5 Données d'utilisation

Sans objet.

## 08.6 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg comprimé pelliculé dans une extension d'indication pédiatrique relative au traitement des infections à *Clostridioides difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *C. difficile* (DACD). Cette demande s'accompagne de l'inscription d'une nouvelle présentation sous forme de granulés pour suspension buvable à 40 mg/mL adaptée chez les patients pédiatriques et les adultes ayant des difficultés à avaler.

L'AMM en pédiatrie de DIFICLIR (fidaxomicine) a été étendue le 14 février 2020 aux enfants et aux nourrissons dès la naissance dans le traitement des infections à *Clostridioides difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *C. difficile* (DACD).

Ainsi, les deux présentations de DIFICLIR (fidaxomicine) sont adaptées pour les tranches d'âge suivantes :

- **Patients adultes et patients pédiatriques pesant au moins 12,5 kg** : formulation en comprimés pelliculés à 20 mg ;
- **Patients adultes et patients pédiatriques dès la naissance** : formulation en granulés pour suspension buvable 40 mg/mL.

Le dossier repose sur une étude clinique de phase III (SUNSHINE) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la fidaxomicine, ainsi que sur une étude de phase II (OPT-80-206)<sup>19</sup> ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique de la fidaxomicine en poudre (forme différente de celle de l'AMM).

### ► Efficacité

L'efficacité de la fidaxomicine (DIFICLIR), administrée à la posologie de 32 mg/kg/jour (sous forme de granulés pour suspension buvable chez les patients âgés de moins de 6 ans) ou à la posologie de 400 mg/jour (sous forme de comprimé pelliculé chez les patients âgés de 6 ans ou plus) pendant 10 jours a été évaluée dans une étude clinique de phase III (SUNSHINE), randomisée, en simple aveugle, contrôlée *versus* la vancomycine chez des patients pédiatriques atteints d'une diarrhée associée à *C. difficile* (DACD). Cette étude a été stratifiée selon le facteur d'âge (naissance à < 6 mois, ≥ 6 mois à < 2 ans, ≥ 2 ans à < 6 ans, ≥ 6 ans à < 12 ans et ≥ 12 à < 18 ans).

L'analyse des données a été descriptive en raison des considérations pratiques et cliniques au vu de la faible prévalence de la pathologie. Cette méthode d'analyse a été validée par le comité de développement pédiatrique de l'EMA.

Un total de 148 patients a été randomisé (ratio 2 :1) dans le groupe fidaxomicine (n = 100) ou le groupe vancomycine (n = 48). Dans les populations d'analyse de l'efficacité (Full Analysis Set (FAS)) et de tolérance (Safety Analysis Set (SAS)), 98 patients ont été traités par fidaxomicine et 44 patients ont été traités par vancomycine.

La majorité des patients étaient de sexe masculin (57,7 %) et d'origine caucasienne (81,7 %). L'âge moyen était de 80,0 mois (6,7 ans) dans le groupe fidaxomicine et de 73,9 mois (6,2 ans) dans le groupe vancomycine. La répartition des patients en fonction de l'âge était la suivante : 21,1% des patients étaient âgés de < 24 mois ; 33,8 % des patients étaient âgés de ≥ 2 à < 6 ans ; 25,4 % des patients étaient âgés de ≥ 6 à < 12 ans ; 19,7 % des patients étaient âgés de ≥ 12 à < 18 ans.

Dans la population FAS, les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques démographiques, à l'exception d'un âge moyen plus jeune dans le groupe vancomycine.

Au cours des 3 mois précédant l'inclusion, 26,8 % (38/142) des patients ont rapportés des épisodes de diarrhée antérieurs avec confirmation d'une DACD, dont 21,8 % traités par des antibiotiques.

Parmi les médicaments concomitants, 71,4 % (70/98) des patients du groupe fidaxomicine et 70,5 % (31/44) des patients du groupe vancomycine ont été traités de manière concomitante par des antibiotiques à usage systémique.

Le pourcentage de réponse clinique confirmée à la fin du traitement + 2 jours a été similaire entre les deux groupes (cf Tableau 3) :

<sup>19</sup> O'Gorman MA et al. Safety and Pharmacokinetic Study of Fidaxomicin in Children With *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Phase 2a Multicenter Clinical Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 7, 210–218 (2018).

- Analyse FAS : 77,6 % (76/98) avec la fidaxomicine *versus* 70,5 % (31/44) avec la vancomycine, différence ajustée de 7,5 % (IC<sub>95%</sub> : [-7,4 ; 23,9]) ;
- Analyse ITT : 76,0 % (76/100) avec la fidaxomicine *versus* 64,6 % (31/48) avec la vancomycine, différence ajustée de 11,3 % (IC<sub>95%</sub> : [-4,0 ; 27,3]).

Dans les analyses en sous-groupe selon les tranches d'âge, les réponses ont été cohérentes avec l'analyse globale : patients âgés de 2 à 6 ans (78,1 % *versus* 75,0 %), patients âgés de 6 à 12 ans (88,5 % *versus* 50,0 %) et patients âgés de 12 à 18 ans (75,0 % *versus* 62,5 %). En revanche, l'intérêt de la fidaxomicine n'a pas été observée dans le sous-groupe d'âge < 2 ans en termes de réponse clinique confirmée (65,0 % *versus* 90,0 %).

L'analyse des critères de jugement secondaires a suggéré une réponse plus favorable avec la fidaxomicine qu'avec la vancomycine en termes de guérison globale (68,4 % *versus* 50,0 %), de récurrence de la DACD (11,8 % *versus* 29,0 %), de réponse clinique persistante (85,5 % *versus* 71,0 %) à la fin de l'étude (fin du traitement + 30 jours) ainsi qu'aux différents temps de l'évaluation (fin du traitement + 9 jours, + 16 jours + 23 jours et + 30 jours). Le délai médian de résolution de la diarrhée a été plus court dans le groupe fidaxomicine (58 heures *versus* 97 heures). En termes de délai médian de récurrence de la DACD, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes (25 jours *versus* 26 jours). L'acceptabilité de la forme buvable évaluée aux jours 1 et 7 sur une échelle à 5 points a été meilleure avec la fidaxomicine en granulés pour suspension buvable qu'avec la vancomycine en solution buvable.

Cependant, ces données sont limitées et ne permettent pas de conclure de manière robuste sur la quantité d'effet de la fidaxomicine en pédiatrie.

## ► Tolérance

Globalement, la fidaxomicine (DIFICLIR) a été bien tolérée dans les études. Le profil de tolérance de la fidaxomicine en pédiatrie semble comparable à celui évalué dans la population adulte et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans le cadre du PSUR. Selon la dernière version du PGR relatif à DIFICLIR (fidaxomicine), aucun risque important identifié ou potentiel, ni information manquante n'a été documenté.

## ► Discussion

En conclusion, l'efficacité de la fidaxomicine (administrée à la posologie 400 mg/ jour (sous forme de comprimé pelliculé ou de granulés pour suspension buvable en fonction de l'âge) dans le traitement des infections à *Clostridioides difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *C. difficile* (DACD) est fondée sur des données limitées d'une étude clinique randomisée, en simple-aveugle, au cours de laquelle 98 patients pédiatriques ont été traités par DIFICLIR (fidaxomicine) et 44 patients ont été traités par vancomycine. Les résultats observés dans cette étude sont cohérents avec ceux des études précédentes chez l'adulte. La réponse clinique à la fidaxomicine a été comparable à celle de la vancomycine avec un avantage en faveur de la fidaxomicine sur le taux de récurrence, la durée de la résolution de la diarrhée et la guérison clinique globale à la fin du suivi.

Comme les études cliniques réalisées chez l'adulte, il est à noter que les études pédiatriques 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, mégacôlon toxique ou colite pseudomembraneuse (cf. critères de non-inclusion de l'étude SUNSHINE), ce qui limite la transposabilité des résultats dans ces populations de patients.

Il conviendra de noter que les études pédiatriques ont utilisé différentes formulations de la fidaxomicine : poudre pour la suspension orale (étude OPT-80-206) et granulés pour suspension buvable (étude SUNSHINE). Malgré cela, le profil de tolérance de la fidaxomicine semble comparable à celui évalué dans la population adulte.

Des mises en gardes ont été incluses dans le RCP concernant les limites des données cliniques et les effets indésirables d'intérêt particulier (cf. RCP rubrique 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il est attendu un impact de DIFICLIR (fidaxomicine) 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.

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

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, DIFICLIR (fidaxomicine) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

## 08.7 Programme d'études

Sans objet.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge des patients atteints de diarrhée à *Clostridium difficile* est décrite dans la rubrique 05.

Les recommandations les plus récentes sur la stratégie thérapeutique des ICD sont celles de l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) publiées en 2014<sup>3</sup> :

### **Episode initial d'ICD non-sévère**

Le métronidazole est l'antibiotique recommandé en cas d'épisode initial d'ICD non-sévère (grade A-I). La vancomycine et la fidaxomicine sont des alternatives au métronidazole (grade B-I).

### **Episode initial d'ICD sévère**

La vancomycine est l'antibiotique recommandé en cas d'épisode initial d'ICD sévère (grade A-I). La fidaxomicine peut être proposée en alternative à la vancomycine (grade B-I), sauf dans les cas d'ICD compliquée. Le métronidazole est vivement déconseillé (grade D-I).

### **Récidive ou patient à risque de récidive**

En cas de récidive ou de patient à risque de récidive, il est recommandé de traiter par la vancomycine ou la fidaxomicine (grade B-I). Le métronidazole peut être proposé en alternative (grade C-I).

### **Récidives multiples**

La fidaxomicine (non étudiée chez les patients multirécidivistes) et la vancomycine sont recommandées avec un niveau de preuve modéré (grade B-II).

En cas de récidives multiples ne répondant pas aux antibiotiques, la transplantation de microbiote fécal est recommandée (grade A-I).

Les autres traitements (probiotiques et immunothérapie passive avec du lactosérum immunitaire) ne sont pas recommandés.

Le Groupe Français de Transplantation Fécale positionne la transplantation dans le traitement des infections récidivantes multiples (> 1 récidive) à *C. difficile*<sup>20</sup>.

Le 19 juillet 2017, la Commission de la Transparence a examiné et rendu un avis concernant la spécialité ZINPLAVA (bezlotoxumab)<sup>21</sup>. ZINPLAVA (en perfusion unique), associé au traitement antibiotique contre l'ICD d'une durée de 10 à 14 jours, est un traitement de 1ère intention pour réduire le risque de nouvelle ICD chez des patients adultes (âge ≥ 18 ans) atteints de diarrhée à *C. difficile*. Son intérêt a été démontré principalement en association à un traitement antibiotique à base de métronidazole et de vancomycine. Il n'y a pas de données robustes démontrant son efficacité en association à la fidaxomicine.

---

<sup>20</sup> Groupe Français de Transplantation Fécale. Disponible sur le site : <http://www.gfff.fr/38+indications.html> [Consulté le 21/09/2020]

<sup>21</sup> Avis de la commission de la Transparence relatif à ZINPLAVA (bezlotoxumab). 19 juillet 2017.

### **Place de DIFICLIR (fidaxomicine) dans la stratégie thérapeutique :**

Les deux antibiotiques les plus couramment utilisés dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD) 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 est un traitement de première intention dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*, en raison de son profil d'efficacité et de tolérance comparables 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).

Ce traitement ne devra être envisagé qu'en cas d'infection à *Clostridioides difficile* avec présence d'une toxine A et/ou B dans les selles. A noter toutefois que la présence de toxines dans les selles avant 3 ans n'a pas de valeur diagnostique sauf en cas d'obstruction intestinale.

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

► *Clostridium difficile* est responsable de 15 à 25 % des diarrhées post-antibiotiques et de plus de 95% des colites pseudo-membraneuses. C'est la première cause de diarrhées nosocomiales chez l'adulte. Depuis quelques années, l'incidence, la sévérité et la létalité des infections à *C. difficile* (ICD) 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 colite pseudo-membraneuse.

Les ICD sont caractérisées par un risque de rechute (récidive vraie ou réinfection) dans les deux mois pouvant atteindre 20 à 30 %, malgré un traitement antibiotique bien conduit. Parmi les facteurs associés à un risque élevé de récurrence, on retrouve la poursuite d'un traitement antibiotique autre que l'ICD, la comorbidité sévère et l'insuffisance rénale, plus d'un épisode antérieur d'ICD, l'utilisation concomitante d'IPP, la sévérité de la maladie initiale.

► DIFICLIR (fidaxomicine) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques recommandées (métronidazole, vancomycine).

► Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité des ICD, notamment en cas de complications,
- de l'augmentation de l'incidence, de la sévérité et de la létalité liée à l'émergence d'une souche particulièrement virulente de *C. difficile*,
- de la fréquence élevée de nouveaux épisodes d'ICD malgré un traitement antibiotique bien conduit,
- du besoin médical de disposer de nouvelles approches et outils de traitement et de prévention efficaces, en particulier chez les patients atteints d'infections sévères et/ou à haut risque de récurrences,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié en raison d'un profil d'efficacité comparable à celui de la vancomycine dans les formes moins sévères en termes de réponse clinique à la fin du traitement avec un avantage en faveur de la fidaxomicine sur le

taux de récurrence, la durée de la résolution de la diarrhée et la guérison clinique globale à la fin du suivi (30 jours après l'arrêt du traitement),

- de l'impact attendu sur la morbidité (moindre fréquence des récurrences et meilleure persistance du taux de guérison) par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle (métronidazole, vancomycine),
- d'un impact potentiel sur le parcours de soins et de vie en réduisant la survenue des nouveaux épisodes d'ICD et le risque écologique lié à la dissémination de germes résistants,

DIFICLIR (fidaxomicine) 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 DIFICLIR (fidaxomicine) est important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de DIFICLIR (fidaxomicine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### ▶ ASMR en pédiatrie (pour toutes les présentations)

Compte tenu :

- des données disponibles dans la population pédiatrique suggérant un profil d'efficacité de la fidaxomicine comparable à celui de la vancomycine en termes de réponse clinique à la fin du traitement (77,6 % *versus* 70,5 %, différence ajustée de 7,5 % (IC<sub>95%</sub> : [-7,4 ; 23,9]) ;
- d'un avantage suggéré en termes de réduction du taux de récurrence de la diarrhée associée à *C. difficile* par rapport à la vancomycine (11,8% *versus* 29,0%) ;
- d'une quantité d'effet du même ordre que celle décrite chez l'adulte avec un profil de tolérance comparable ;
- d'une simplification d'utilisation par rapport à la vancomycine avec la mise à disposition d'une formulation pédiatrique adaptée ;
- de l'absence de données robustes dans les formes les plus sévères (iléus, mégacolon toxique, choc septique) et/ou avec des infections récidivantes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'infection à *C. difficile*) ;

la Commission considère que DIFICLIR (fidaxomicine) apporte, au même titre que chez l'adulte, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections à *Clostridioides difficile* en pédiatrie.

### ▶ ASMR chez l'adulte (pour la présentation en suspension buvable)

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation comprimé pelliculé 200 mg déjà inscrite. Cette présentation peut être utilisée chez les patients adultes ayant des difficultés à avaler les comprimés.

## 010.3 Population cible

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

Aucune donnée sur la prévalence et l'incidence des ICD dans la population pédiatrique française n'a été retrouvée dans la littérature.

Sur la base des données du PMSI en diagnostic principal, relié et associé de 2016, le nombre de cas rapportés d'ICD chez l'enfant de 0 à 18 ans pourrait être estimé à environ 500 patients.

La population cible de DIFICLIR (fidaxomicine) est estimée à environ 500 enfants âgés de 0 à 18 ans par an.

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnement

La Commission souligne que la mise à disposition de DIFICLIR (fidaxomicine) 40 mg/mL, granulés pour suspension buvable est adaptée à des jeunes enfants aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Rappel des recommandations précédentes

La Commission rappelle qu'il existe un risque de mésusage avec éventuellement une utilisation de la fidaxomicine dans des cas de diarrhée associée aux antibiotiques sans infection à *C. difficile* (ICD) avérée. Or, toute diarrhée associée aux antibiotiques n'est pas en rapport avec *C. difficile* mais avec, par exemple, une mauvaise fermentation colique par diminution de la flore dominante. Cette situation étant habituellement de courte durée, il sera difficile au clinicien de 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. A noter que la présence de toxines dans les selles avant 3 ans n'a pas de valeur diagnostique sauf en cas d'obstruction intestinale.

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 7 octobre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg, comprimés pelliculés</u> B/20 comprimés (CIP : 34009 222 376 7 1) B/100 comprimés (CIP : 34009 582 403 6 2) <u>DIFICLIR (fidaxomicine) 40 mg, granulés pour suspension buvable</u> B/1 Flacon (verre) - 7,7 g (CIP : 34009 302 062 7 0)
Demandeur	ASTELLAS PHARMA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 5 décembre 2011 Date d'extension d'indication : 14 février 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Liste en sus et rétrocession pour l'indication adulte Médicament à prescription hospitalière (PH)
Code ATC	A07AA12 fidaxomicine