

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

fidaxomicine

DIFICLIR 200 mg,

comprimé pelliculé

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 14 février 2024

- Infection à *Clostridium difficile*
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement 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. »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

La vancomycine était couramment utilisée dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD). Cet antibiotique est efficace dans la plupart des cas d'ICD, mais près d'un tiers des patients initialement guéris rechutent¹.

DIFICLIR (fidaxomicine), à la posologie de 200 mg x2/ jour pendant 10 jours, est un traitement de première intention des ICD, en raison de son profil d'efficacité 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. Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant une colite pseudo-membraneuse ou une ICD fulminante ou engageant le pronostic vital (cf. RCP mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Les modifications du RCP introduisent un **schéma posologique alternatif (schéma prolongé-pulsé) de la fidaxomicine chez l'adulte** (200 mg administrés deux fois par jour pendant 5 jours puis une fois tous les deux jours pendant 20 jours supplémentaires) **qui ne vise pas à remplacer le schéma standard** (200 mg administrés deux fois par jour pendant 10 jours). À noter que la dose totale de fidaxomicine entre le schéma standard et le schéma alternatif (schéma prolongé-pulsé) est identique, mais avec une durée d'exposition au traitement plus longue pour le schéma prolongé-pulsé.

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine, en administration standard de 10 jours dans le traitement

¹ Zanella Terrier MC et al. Récidives d'infection à *Clostridium difficile*: l'importance du microbiote intestinal [Recurrent *Clostridium difficile* infections: the importance of the intestinal microbiota]. Rev Med Suisse. 2013 Oct 16;9(402):1898, 1900-4. French.

des ICD, sur le critère de la guérison clinique persistante de l'ICD à J30 après la fin du traitement (critère de jugement principal) : 70,1 % (124/177) versus 59,2 % (106/179), soit une différence de 10,8 %, IC_{95%} = [1,0 ; 20,7], p = 0,03 (étude EXTEND) ;

- des données qui confortent la supériorité de la fidaxomicine (dans son schéma prolongé-pulsé) par rapport à la vancomycine (schéma standard) dans le traitement des ICD, sur le critère du taux de récurrence d'ICD à J40, J55 et J90 après la fin du traitement, avec des différences de traitement à chaque visite, avec respectivement : -14,5 % [-20,2 ; -8,8], -13,4 % [-19,6 ; -7,1] et -12,2 % [-18,9 ; -5,5] (étude EXTEND) ;
- de l'absence d'étude robuste permettant d'évaluer un avantage éventuel de l'administration prolongée-pulsée par rapport à l'administration standard de fidaxomicine ;

la Commission considère que le schéma prolongé-pulsé de la fidaxomicine (DIFICLIR) puisse être proposé par des cliniciens experts chez les patients ayant des facteurs de risque élevé de récurrence d'ICD, tels que : l'âge (65 ans et plus), l'antécédent d'un épisode d'ICD, l'hospitalisation dans les 3 mois précédents un épisode d'ICD, l'utilisation prolongée d'antibiotique non spécifique de *C. difficile* et l'utilisation d'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) pendant ou après un diagnostic d'ICD, définis selon les recommandations européennes (ESCMID²) et référencées sur le site internet de la SPILF³.

| | |
|---|--|
| Service médical rendu (SMR) | IMPORTANT |
| Intérêt de santé publique (ISP) | Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Amélioration du Service médical rendu (ASMR) | L'introduction d'un schéma posologique alternatif (prolongé-pulsé) n'est pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission de la Transparence (CT). La CT considère que DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg, comprimés pelliculés, conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections documentées à <i>C. difficile</i> . |
| Population cible | La population cible est estimée entre 6 900 et 41 000 patients par an . |
| Recommandations particulières | La Commission rappelle qu'il existe un risque de mésusage avec éventuellement utilisation de DIFICLIR (fidaxomicine) dans des cas de diarrhée associée aux antibiotiques sans infection à <i>Clostridium difficile</i> avérée. Or, toute diarrhée associée aux antibiotiques n'est pas en rapport avec <i>C. difficile</i> 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. 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. |

² van Prehn J et al. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21.

³ SPILF. Recommandations. Infections digestives. *Clostridium difficile*. Disponible sur : <https://infectiologie.com/fr/recommandations.html> [Consulté le 05/02/2024].

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Environnement médical | 6 |
| 2.1 Généralités sur la maladie | 6 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 7 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 9 |
| 3. Synthèse des données | 9 |
| 3.1 Données disponibles | 9 |
| 3.2 Rappel des données cliniques chez l'adulte précédemment examinées par la Commission (avis du 17 octobre 2012) ⁴ | 9 |
| 3.3 Nouvelles données d'efficacité sur lesquelles s'appuie le schéma prolongé-pulsé (étude EXTEND) | 10 |
| 3.4 Profil de tolérance | 13 |
| 3.5 Données d'utilisation | 15 |
| 3.6 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins | 16 |
| 3.7 Programme d'études | 16 |
| 4. Discussion | 17 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 18 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 18 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 20 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 20 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 20 |
| 5.5 Population cible | 21 |
| 5.6 Demande de données | 21 |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission | 21 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2024

1. Contexte

| | |
|--|---|
| Résumé du motif d'évaluation | Modification de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) |
| Précisions | Il s'agit de l'examen d'une modification du RCP concernant l'ajout du schéma prolongé-pulsé alternatif au schéma standard chez les patients adultes uniquement. |
| DCI (code ATC) Présentation concernée | fidaxomicine (A07AA12) DIFICLIR 200 mg, comprimé pelliculé – 2 plaquettes thermoformées aluminium unitaires de 10 comprimés (CIP : 34009 222 376 7 1) |
| Liste concernée | Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| Laboratoire | TILLOTTS PHARMA FRANCE |
| Indication concernée par l'évaluation | « 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 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. » |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | Date initiale (procédure centralisée) : 05/12/2011 Date des rectificatifs et teneur : – 12/12/2022 : introduction du schéma posologique prolongé-pulsé avec la présentation de DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg en comprimé pelliculé pour les adultes, sur la base des résultats de l'étude clinique EXTEND et d'un complément sur les résultats des études pivots (schéma standard sur 10 jours). – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui |
| Conditions et statuts | Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Liste rétrocession au titre de son AMM |
| Posologie dans l'indication évaluée | « Posologie <i>Adultes</i> Schéma standard La dose recommandée est de 200 mg (un comprimé) deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours (voir rubrique 5.1 du RCP). DIFICLIR 40 mg/ml granulés pour suspension buvable peut être utilisé chez les patients adultes ayant des difficultés à avaler les comprimés. Schéma prolongé-pulsé Fidaxomicine 200 mg comprimé administré deux fois par jour du jour 1 au jour 5 (pas de prise de comprimé le jour 6) puis une fois tous les deux jours du jour 7 au jour 25 (voir rubrique 5.1 du RCP). Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible ou, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, le comprimé oublié ne doit pas être pris. » |

| | |
|--|--|
| Classe pharmacothérapeutique | DIFICLIR (fidaxomicine) est un antibiotique appartenant à la classe des antibactériens macrocycliques. |
| Mécanisme d'action | DIFICLIR (fidaxomicine) est un antibiotique bactéricide et inhibe la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase bactérienne. Elle interfère avec l'ARN polymérase sur un site distinct de celui des rifamycines. L'inhibition de l'ARN polymérase clostridiale se produit à une concentration 20 fois inférieure à celle nécessaire pour l'inhibition de l'enzyme d' <i>E. coli</i> (1 µM versus 20 µM), ce qui explique en partie la spécificité importante de l'activité de la fidaxomicine. La fidaxomicine inhibe la sporulation de <i>C. difficile in vitro</i> . |
| Information au niveau international | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, il existe une prise en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne, en Italie. – L'AMM aux Etats-Unis est superposable à celle octroyée par l'EMA, à la différence de l'âge en pédiatrie (âgés de 6 mois ou plus) pour la suspension buvable 40 mg/L. <p>Aux Etats-Unis, la spécialité a obtenu une AMM dans l'indication suivante : « <i>DIFICID (fidaxomicin) is indicated in adult and pediatric patients aged 6 months and older for the treatment of C. difficile-associated diarrhea (CDAD).</i> »</p> <p>Cette indication concerne le comprimé de 200 mg et la suspension buvable de 40 mg/mL (une fois reconstituée). L'utilisation de la forme comprimé est recommandée chez l'adulte et les enfants avec un poids ≥ 12,5 kg et capables d'avaler les comprimés.</p> |
| Rappel des évaluations précédentes | <p>Dans son avis du 17 octobre 2012⁴, la Commission a octroyé à DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg, comprimés pelliculés :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans les formes documentées d'infections à <i>C. difficile</i> (avec mise en évidence de la toxine dans les selles) ; – un SMR insuffisant dans les infections où <i>C. difficile</i> n'est pas objectivé. <p>Dans le cadre d'une extension d'indication pédiatrique, la Commission a un rendu un avis favorable à la prise en charge de la DIFICLIR (fidaxomicine) en date du 7 octobre 2020⁵ : SMR important et ASMR III, au même titre que chez l'adulte, dans la prise en charge des infections à <i>Clostridioides difficile</i> en pédiatrie.</p> <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.</p> <p>La Commission a rappelé qu'il existe un risque de mésusage avec éventuellement une utilisation de DIFICLIR (fidaxomicine) dans des cas de diarrhée associée aux antibiotiques sans infection à <i>C. difficile</i> (ICD) avérée.</p> |
| Évaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 31 janvier 2024. • Date d'adoption : 14 février 2024. |

⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à DIFICLIR (fidaxomicine). 17 octobre 2012. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1332053/fr/dificlir-fidaxomicine [Consulté le 31/01/2024].

⁵ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à DIFICLIR (fidaxomicine). 7 octobre 2020. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214276/fr/dificlir-fidaxomicine-fidaxomicine [Consulté le 31/01/2024].

- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie

Description de la maladie

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 n'ayant pas de facteur de risques classiques (absence d'antibiothérapie)^{6,7}.

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)⁷.

Toute diarrhée survenant pendant ou dans les suites d'un traitement antibiotique doit faire rechercher les toxines A et B de *C. difficile*⁸.

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 intestinale⁹. 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 ans¹⁰.

Parmi les critères de gravité (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/mm³, albumine < 30 g/L, créatinémie > 133 µmol/L ou augmentation/base > 50 %, âge ≥ 65 ans, comorbidité sérieuse, patient de réanimation, déficit immunitaire².

⁶ Société française de microbiologie. Référentiel en microbiologie médicale 2015 (4ème édition).

⁷ CMIT. Infection à *Clostridium difficile* (ICD). In PILLY E. : ALINEA Plus Ed ; 2014 : 304-306.

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

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

¹⁰ 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.

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. Dans la majorité des cas, ces récurrences surviennent dans les 15 premiers jours après la fin du traitement. 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 hospitalisation¹¹. Un épisode qui survient dans les deux mois du premier épisode après réponse initiale au traitement est considéré comme une rechute du précédent, mais rechute et réinfection sont difficiles à distinguer en pratique¹².

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, hospitalisation au cours des trois derniers mois^{2,8}.

L'impact des récurrences peut avoir des conséquences particulièrement négatives chez ces patients à risque déjà fragilisés. Des données montrent que la récurrence d'ICD est associée à une augmentation de la mortalité avec un risque de décès dans les 6 mois après l'épisode initial significativement plus élevé, et ce indépendamment des comorbidités associées.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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.

Épidémiologie

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. À 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-jours¹³.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les dernières recommandations de la Société européenne de microbiologie et des maladies infectieuses (ESCMID²), **DIFICLIR (fidaxomicine) reste un traitement de première intention dans le traitement des infections à *C. difficile*, en raison de son profil d'efficacité et de tolérance**

¹¹ 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.

¹² HAS. Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à Clostridium difficile. Juillet 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2607794/fr/modification-de-la-nomenclature-des-actes-de-biologie-medecale-pour-les-actes-de-diagnostic-biologique-des-infections-a-clostridium-difficile [Consulté le 05/02/2024].

¹³ Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales. Paris: CMIT Alinea Plus; 2016.

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. À noter que le métronidazole n'est plus recommandé comme antibiotique de première ligne dans les infections à *C. difficile*. Les recommandations européennes (ESCMID²) suggèrent que l'utilisation de DIFICLIR (fidaxomicine) selon un schéma prolongé-pulsé peut être proposée chez les patients âgés (> 65 ans) à haut risque de récurrence (Figure 1).

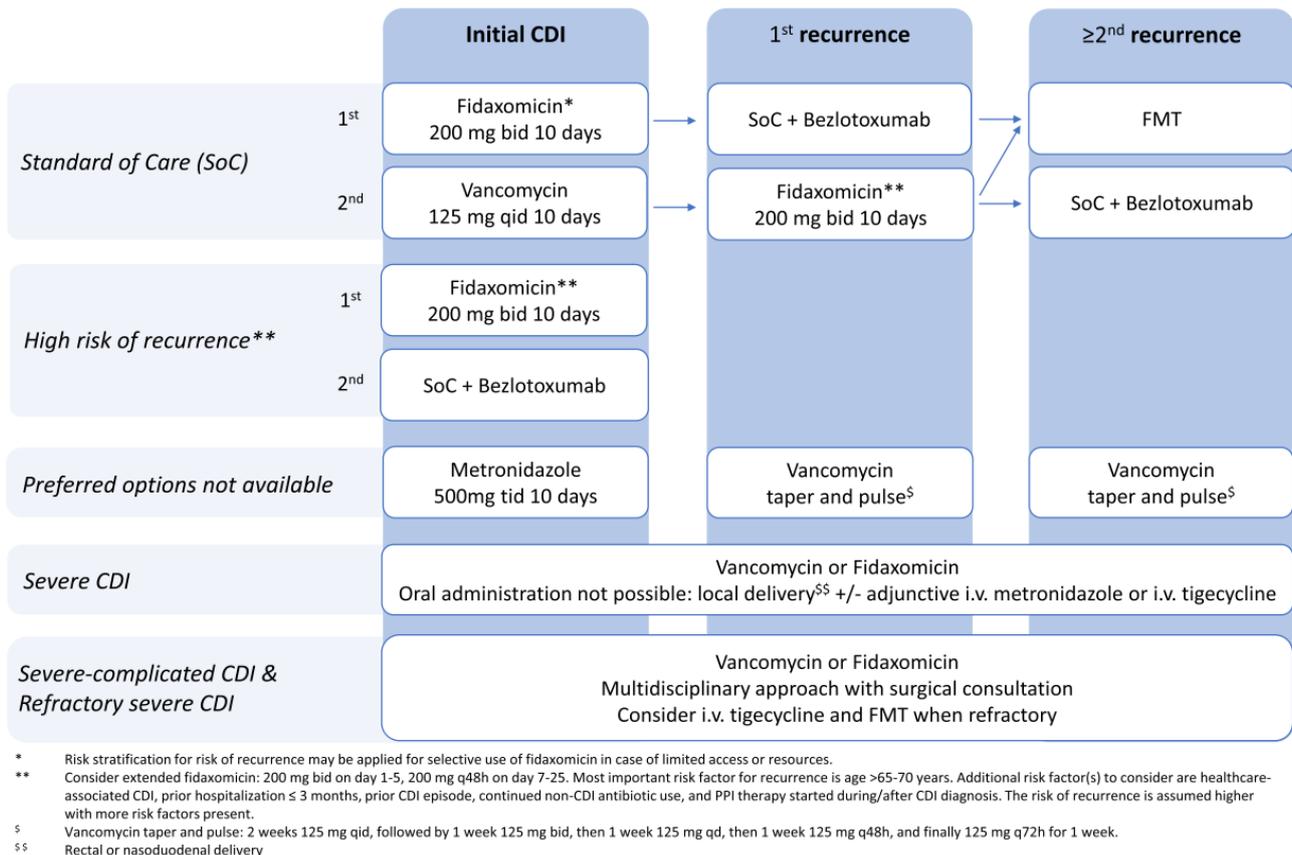


Figure 1. Algorithme proposé pour le traitement de l'infection à *C. difficile* selon les recommandations de la Société européenne de microbiologie et des maladies infectieuses (ESCMID) de 2021

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les spécialités suivantes : FLAGYL (métronidazole) et ses génériques ; vancomycine et ses génériques ; sont utilisées dans le traitement des infections à *C. difficile* (ICD) chez l'adulte et sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents. Néanmoins, les dernières recommandations européennes (ESCMID²) précisent que le FLAGYL (métronidazole) n'est plus recommandé comme antibiotique de première ligne dans les infections à *C. difficile*.

À noter que TARGOCID (téicoplanine) et ses génériques sont indiqués comme alternative thérapeutique orale dans le traitement des diarrhées et colites associées à une ICD. Cependant, ce traitement n'étant pas recommandé, il n'est donc pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

À 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.

→ Traitements non-médicamenteux

À 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 multiple¹⁴. 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.

2.3 Couverture du besoin médical

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 récives à *Clostridium difficile*.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'introduction du schéma d'administration « prolongé-pulsé », alternatif au schéma standard (cf. RCP en vigueur) repose sur les données cliniques de l'étude EXTEND¹⁵.

Le laboratoire a également soumis une étude de tolérance post-AMM (ANEMONE)¹⁶ évaluant l'utilisation de la fidaxomicine administré selon un schéma standard en vie réelle chez des patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et conduite dans 4 pays européens (Allemagne, Espagne, Royaume-Uni et Autriche). L'objectif était de collecter des informations sur son utilisation et son profil de tolérance (décès, résultats des examens biologiques et de l'ECG) chez des patients ayant des conditions médicales d'intérêt particulier (CMIP = MICI, ICD fulminante ou menaçant le pronostic vital, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique modérée ou sévère, grossesse) ; ainsi que dans l'ensemble de la population. Cette étude fait partie du PGR. Cette étude sera détaillée dans la rubrique 3.5 Données d'utilisation de cet avis.

3.2 Rappel des données cliniques chez l'adulte précédemment examinées par la Commission (avis du 17 octobre 2012)⁴

« 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ Guery B et al. EXTEND Clinical Study Group. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):296-307.

¹⁶ Vehreschild MJGT et al. Fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) in at-risk patients with inflammatory bowel disease, fulminant CDI, renal impairment or hepatic impairment: a retrospective study of routine clinical use (ANEMONE). Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 Nov;37(11):2097-2106.

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 récurrences et la guérison persistante (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 avaient une ICD sévère selon les critères de ESCMID (augmentation de la créatininémie ≥ 50 % ou leucocytose > 15 000/mm³ ou fièvre > 38,5°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 % versus 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. »

3.3 Nouvelles données d'efficacité sur lesquelles s'appuie le schéma prolongé-pulsé (étude EXTEND)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIIb/IV (EXTEND), randomisée, contrôlée, en ouvert, comparative en groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de la fidaxomicine administrée selon un schéma prolongé-pulsé par rapport à la vancomycine administrée selon un schéma posologique standard en termes de guérison clinique persistante 30 jours après la fin du traitement, chez 362 patients âgés de 60 ans et plus ayant une infection à *C. difficile* (ICD).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la sévérité initiale de l'ICD (sévére/non sévére)¹⁷, la présence ou l'absence de cancer (définie par un diagnostic de cancer dans les 6 derniers mois et/ou un traitement anticancéreux), l'âge (≥ 75 ans ou < 75 ans), le nombre d'épisodes d'ICD antérieurs (0, 1 ou 2) dans les 3 mois précédant l'étude.

¹⁷ La sévérité de l'ICD était définie par une numération leucocytaire > 15 x 10⁹/L ou une augmentation de la créatininémie > 50 % par rapport aux valeurs normales du patient ou une albuminémie < 30 g/L.

L'étude a débuté le 6 novembre 2014 (1^{er} patient inclus) et la dernière évaluation a été le 5 mai 2016.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés en deux groupes (ratio d'allocation 1 : 1) :

- Groupe fidaxomicine (n = 177) : comprimé de 200 mg x2/jour de J1 à J5, puis 200 mg tous les deux jours de J7 à J25 (**schéma prolongé-pulsé**) ;
- Groupe vancomycine (n = 179) : comprimé de 125 mg x4/jour de J1 à J10 (**schéma standard**).

Critère de jugements

Le critère de jugement principal était la guérison clinique persistante¹⁸ de l'ICD 30 jours après la fin du traitement (population mFAS)¹⁹.

Les principaux critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- la guérison clinique persistante de l'ICD à J40, J55 et J90 ;
- la réponse clinique de l'ICD à J12 ;
- le taux de récurrence à J90 déterminé par le séquençage génomique complet de *C. difficile* pour les patients ayant une récurrence documentée après un test de guérison.

Parmi les critères exploratoires, le taux de récurrence d'ICD à J40, J55 et J90 a également été mesuré.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients inclus (population mFAS) était de sexe féminin (60,5 % [107/177] des patients dans le groupe fidaxomicine versus 55,9 % [100/179] des patients dans le groupe vancomycine). L'âge moyen était de 75,3 ans (\pm 8,4) dans le groupe fidaxomicine versus 74,8 ans (\pm 8,9) dans le groupe vancomycine, dont 54,5 % (194/356) de la population totale âgés de 75 ans et plus.

Près d'un tiers des patients inclus avait une ICD sévère à l'inclusion (35,6 % [63/177] dans le groupe fidaxomicine versus 37,4 % [67/179] dans le groupe vancomycine) ; et selon le score ESCMID, l'ICD sévère concernait 44,1 % (78/177) des patients du groupe fidaxomicine et 46,9 % (84/179) des patients du groupe vancomycine. La majorité des patients n'a eu aucune récurrence d'ICD dans les 3 mois précédents l'inclusion : 79,7 % (141/177) dans le groupe fidaxomicine versus 78,2 % (140/179) dans le groupe vancomycine. Seuls 20,3 % (36/177) patients du groupe fidaxomicine et 21,8 % (39/179) patients du groupe vancomycine ont eu au moins 1 récurrence d'ICD dans les 3 mois précédents l'inclusion. Le nombre moyen de selles non formées par jour dans les 24 heures avant l'inclusion a été de 6,8 (\pm 4,74) dans le groupe fidaxomicine versus 6,4 (\pm 3,36) dans le groupe vancomycine.

La majorité des patients avait reçu une antibiothérapie pour une autre raison que l'ICD dans les 90 jours précédents l'inclusion : 72,3 % (128/177) dans le groupe fidaxomicine versus 72,1 % (129/179) dans le groupe vancomycine. Seuls 23,2 % (41/177) patients du groupe fidaxomicine et 21,8 % (39/179) patients du groupe vancomycine ont reçu un traitement antidiarrhéique dans les 24 heures avant l'inclusion.

Seuls 21,5 % (38/177) patients du groupe fidaxomicine et 20,7 % (37/179) patients du groupe vancomycine avaient un cancer à l'inclusion.

¹⁸ Guérison clinique persistante est définie comme une réponse clinique au test de guérison et l'absence de récurrence de l'ICD déterminée aux J40, J55 et J90 (fin du suivi).

¹⁹ Population mFAS ou *modified full analysis set* : représentée par les patients avec confirmation d'ICD et ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude.

Résultats

Dans la population mFAS, la guérison clinique persistante de l'ICD 30 jours après la fin du traitement (critère de jugement principal) a été de 70,1 % (124/177) dans le groupe fidaxomicine versus 59,2 % (106/179) dans le groupe vancomycine, soit une différence de 10,8 %, IC_{95%} = [1,0 ; 20,7], p = 0,03.

Dans la population mFAS, la guérison clinique persistante de l'ICD (critères de jugement secondaires) a été de :

- A J40 : 75,1 % (133/177) dans le groupe fidaxomicine versus 59,2 % (106/179) dans le groupe vancomycine, soit une différence de 15,9 %, IC_{95%} = [6,3 ; 25,5], p = 0,001 ;
- A J55 : 70,1 % (124/177) versus 55,3 % (99/179), soit une différence de 14,7 %, IC_{95%} = [4,8 ; 24,7], p = 0,004 ;
- A J90 : 65,5 % (116/177) versus 51,4 % (92/179), soit une différence de 14,1 %, IC_{95%} = [4,0 ; 24,3], p = 0,007.

Dans la population mFAS, la réponse clinique de l'ICD à la visite à J12 (critères de jugement secondaires) a été de 80,2 % (142/177) des patients du groupe fidaxomicine versus 82,1 % (147/179) des patients du groupe vancomycine, soit une différence de -1,9 %, IC_{95%} = [-10,0 ; 6,2], **non significatif**.

Le taux de récurrence à J90 (critères de jugement secondaires) a été déterminé par le séquençage complet du génome de *C. difficile* isolés chez les patients ayant eu une récurrence documentée après le test de guérison.

Parmi les 45 patients de l'étude ayant eu une récurrence d'ICD, des échantillons appariés pour le séquençage du génome entier à l'état initial et au moment de la récurrence ont été disponibles pour 11 patients. Deux de ces patients ont reçu de la fidaxomicine selon un schéma prolongé-pulsé dont un cas classé comme une réinfection et l'autre cas considéré comme une récurrence sur la base de la variation d'un seul nucléotide. Neuf patients ont reçu de la vancomycine à dose standard dont 5 ont été classés comme réinfection, 3 comme récurrences et 1 comme indéterminé.

Dans la population mFAS, le taux de récurrence d'ICD à J40, J55 et J90 (critère exploratoire) est résumé ci-dessous dans le Tableau 1.

Tableau 1. Taux de récurrence d'ICD à J40, J55, J90 (population mFAS, EXTEND)

| | Fidaxomicine (n = 177) | Vancomycine (n = 179) |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Visite 4 (J40) | | |
| Récurrence d'ICD, n (%) | 3 (1,7) | 29 (16,2) |
| Différence*, % [IC95%] | -14,5 [-20,2 ; -8,8] | |
| Visite 5 (J55) | | |
| Récurrence d'ICD, n (%) | 7 (4,0) | 31 (17,3) |
| Différence*, % [IC95%] | -13,4 [-19,6 ; -7,1] | |
| Visite 6 (J90) | | |
| Récurrence d'ICD, n (%) | 11 (6,2) | 33 (18,4) |
| Différence*, % [IC95%] | -12,2 [-18,9 ; -5,5] | |

ICD = Infection à *Clostridium difficile*

* Différence entre les taux (fidaxomicine prolongé-pulsé - vancomycine standard) et l'IC95% associé autour de la différence.

La récurrence de l'ICD a été définie par les patients ayant une réponse clinique au test de guérison, un rétablissement de la diarrhée après le test de guérison dans une mesure (à en juger par la fréquence des selles non formées) supérieure à la fréquence enregistrée au jour 10 pour le groupe vancomycine standard ou au jour 25 pour le groupe fidaxomicine prolongé-pulsé (2 jours avant le test de guérison), et confirmé par un test ICD positif pour les toxines A/B et nécessitant un traitement supplémentaire pour l'ICD.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude EXTEND à l'aide du questionnaire EuroQoL à 5 dimensions (EQ-5D-5L) avec échelle visuelle analogique (EVA) à J12, J27, J40, J55 et au moment des récidives par rapport à l'état initial. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

3.4 Profil de tolérance

Données issues de l'étude clinique (EXTEND)

Dans cette étude, la durée médiane d'exposition a été de 25 jours (min-max. : 1-28 jours) dans le groupe fidaxomicine administré selon un schéma prolongé-pulsé et de 11 jours (min-max. : 2-12 jours) dans le groupe vancomycine administré selon un schéma standard. L'observance globale médiane au traitement a été de 95,2 % (min-max. : 50 – 148) dans le groupe fidaxomicine administré selon un schéma prolongé-pulsé et de 100 % (min-max. : 13– 105) dans le groupe vancomycine administré selon un schéma standard. Les patients traités par fidaxomicine ont reçu une dose médiane de 160 mg/jour (min-max. : 142 – 400 mg/jour). Dans le groupe vancomycine, les patients ont reçu une dose médiane de 454,5 mg/jour (min-max. : 313 – 500 mg/jour).

Dans la population de tolérance²⁰, les événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 66,9 % (121/181) des patients du groupe fidaxomicine versus 70,7 % (128/181) des patients du groupe vancomycine. Les EI les plus fréquemment rapportés (au moins 5 % dans un des deux groupes) ont été : l'anémie (2,8 % [5/181] dans le groupe fidaxomicine versus 5,5 % [10/181] dans le groupe vancomycine), l'insuffisance cardiaque (2,2 % [4/181] versus 5,5 % [10/181]), la constipation (5,5 % [10/181] versus 2,8 % [5/181]), la diarrhée (5,5 % [10/181] versus 6,6 % [12/181]), la fièvre (3,9 % [7/181] versus 6,6 % [12/181]), l'infection à *Clostridium spp.* (3,9 % [7/181] versus 13,3 % [24/181]), la pneumonie (2,8 % [5/181] versus et 5,5 % [10/181]), le sepsis (0,6 % [1/181] versus 5,0 % [10/181]) et l'infection des voies urinaires (3,3 % [6/181] versus 6,6 % [12/181]). La majorité des EI ont été d'intensité légère : 48,1 % (87/181) dans le groupe fidaxomicine et 50,3 % (91/181) dans le groupe vancomycine.

Les EI liés au traitement ont été rapportés chez 7,7 % (14/181) des patients du groupe fidaxomicine versus 5,0 % (9/181) des patients du groupe vancomycine. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés (> 1 cas dans un des deux groupes) ont été la constipation (2,2 % [4/181] dans le groupe fidaxomicine versus 0,0 % [0/181] dans le groupe vancomycine) et le prurit (1,7 % [3/181] versus 0,0 % [0/181]).

Les EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement à l'étude ont été rapportés chez 7,7 % (14/181) des patients du groupe fidaxomicine versus 2,8 % (5/181) des patients du groupe vancomycine. Les EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement à l'étude, les plus fréquemment rapportés (> 1 cas dans un des deux groupes) ont été l'arrêt cardiaque (1,7 % [3/181] dans le groupe fidaxomicine versus 0,6 % [1/181] dans le groupe vancomycine) et l'insuffisance cardiaque (1,1 % [2/181] versus 0,0 % [0/181]). Seuls 2 cas dans le groupe fidaxomicine et 1 cas dans le groupe vancomycine pour lesquels l'arrêt a été jugé comme possiblement ou probablement lié au traitement à l'étude.

Les événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 37,6 % (68/181) des patients du groupe fidaxomicine versus 43,1 % (78/181) des patients du groupe vancomycine. Les EIG les plus fréquemment rapportés (au moins 5 % dans un des deux groupes) ont été : les infections à *Clostridium spp.* (2,8 % [5/181] dans le groupe fidaxomicine versus 9,9 % [18/181] dans le groupe vancomycine) et le sepsis (0,6 % [1/181] versus 5,0 % [9/181]).

²⁰ Population de tolérance est définie comme tous patients randomisés ayant pris au moins une dose de traitement à l'étude.

Au total, 69 décès ont été rapportés dans l'étude : 33 (18,2 %) décès dans le groupe fidaxomicine et 36 (19,7 %) décès dans le groupe vancomycine. Un seul décès a été considéré comme lié au traitement à l'étude (cas probable) ; il s'agit d'une femme de 73 ans ayant reçu de la vancomycine et atteinte d'un sepsis et d'une insuffisance cardiaque.

Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

DIFICLIR (fidaxomicine) dispose d'un plan de gestion des risques (version 13.0 du 17 octobre 2019) qui ne comporte aucun risque important identifié ou potentiel, ni d'information manquante.

Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le rapport périodique de sécurité actualisé (PSUR) version 9 couvrant la période du 27 mai 2017 au 26 mai 2020. Il n'y a eu aucun refus ou retrait d'AMM, ni aucune mesure prise pour des raisons de sécurité de la part des autorités ou du fabricant par rapport à DIFICLIR (fidaxomicine).

A noter qu'il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance.

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 2. 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 | | Etourdissements, 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 angioœdèmes 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. »

3.5 Données d'utilisation

Etude ANEMONE

L'étude ANEMONE a évalué l'utilisation de la fidaxomicine administrée selon un schéma standard dans un contexte clinique de routine, en se concentrant sur les conditions médicales d'intérêt particulier (CMIP) : maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), infection à *Clostridium difficile* (ICD) fulminante, insuffisance hépatique modérée ou sévère, insuffisance rénale sévère et grossesse. Cette étude rétrospective et post-autorisation a examiné les dossiers hospitaliers de patients inclus en Autriche, en Allemagne, en Espagne et au Royaume-Uni entre juin 2012 et juin 2015, avec un recueil des données depuis l'admission à l'hôpital jusqu'à 30 jours après la dernière dose de fidaxomicine. L'objectif principal était d'identifier la proportion de patients traités par la fidaxomicine ayant des CMIP. Les objectifs secondaires étaient de décrire la mortalité à 30 jours, les changements dans les paramètres ECG et de laboratoire, l'exposition à la fidaxomicine et la réponse à l'ICD (résolution de la diarrhée ; récurrence à 30 jours).

Dans cette étude, 582 patients ont été inclus : 49,3 % (287/582) au Royaume-Uni, 20,4 % (119/582) en Espagne, 18,4 % (107/582) en Allemagne et 11,9 % (69/582) en Autriche. Six patients ont été exclus de l'analyse : 4 cas en raison de déviations au protocole, 1 cas en raison de non-utilisation de la méthode d'anonymisation et 1 cas en raison de manque de données disponibles.

La majorité des patients (91,5 %, [507/554]) ont eu un ou des épisode(s) de diarrhée dans les 3 mois précédent la première dose de fidaxomicine. La majorité des patients avait eu un épisode de traitement pendant la période d'éligibilité dont 10 patients (1,7 %) avec 2 épisodes de traitement et 2 patients (0,3 %) avec 3 épisodes. La majorité des patients (96,4 % [569/590]) a reçu 1 prescription par épisode de traitement. Seuls 3,6 % (21/590) ont reçu 2 prescriptions par épisode de traitement.

Environ deux-tiers (68,4 % [394/576]) des patients inclus ont reçu au moins un traitement antérieur dans les 30 jours avant de recevoir la fidaxomicine. Parmi la classe des antibiotiques, le métronidazole (23,3 %) et la vancomycine (23,1 %) ont été les 2 molécules les plus fréquemment administrés en tant que traitement antérieur.

Au total, 45,3 % (261/576) des épisodes de traitement par fidaxomicine sont survenus chez des patients ayant au moins une CMIP. Les patients atteints d'une ICD fulminante selon un système de score (19,8 % [114/576]) ont représenté le sous-groupe le plus important, suivi des insuffisants rénaux sévères (18,1 % [104/576]), des insuffisants hépatiques modérées à sévères (8,7 % [50/576]) et des MICI (5,0 % [29/576]). Aucune grossesse n'a été rapportée dans cette étude.

Dans cette étude, 611 prescriptions de fidaxomicine ont été comptabilisées. La fidaxomicine a été prescrite en prise de 200 mg 2 fois/jour pour toutes les prescriptions. Au total, 73,1 % (431/590) patients ont reçu le traitement selon le schéma standard. La durée moyenne de prise de fidaxomicine par

épisode de traitement a été de 10,3 jours avec une médiane de 11 jours, allant de 1 à 41 jours (n = 589).

La mortalité à 30 jours (après la première dose) a été de 25,3 % (146/576) dans la population totale et une proportion plus élevée chez les patients ayant une ICD fulminante définie selon l'investigateur principal (34,5 %, [30/87]) et chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (33,7 %, [35/104]). Parmi les décès de cause connue, 24,2 % (29/120) ont été attribués à l'ICD.

Parmi les modifications des paramètres de laboratoire ou des résultats de l'ECG, seule une diminution de la numération leucocytaire a été associée à la fidaxomicine, ce qui est cohérent avec une réponse positive au traitement. Les valeurs moyennes de la numération leucocytaire ont diminué de $12,7 \times 10^9/L$ (avant la première dose de fidaxomicine) à $9,6 \times 10^9/L$ (après la dernière dose).

A l'admission, l'électrocardiogramme (ECG) a été normal pour 33,5 % (73/218) de l'ensemble des épisodes de traitement. Pour 40,4 % (88/218) des ECG « anormaux », aucune signification clinique ne pouvait être établie. A la fin de la période d'observation, il n'y a pas eu d'ECG anormaux avec signification clinique.

La diarrhée s'est résolue dans 78,0 % (404/518) des épisodes de traitement et dans un délai moyen de 8 jours (n = 347) après la première dose de fidaxomicine. La résolution de la diarrhée a été la plus faible chez les patients atteints d'ICD fulminante (67,5 % [56/83]) et d'insuffisance rénale sévère (68,0 %, [68/100]). Le taux de récurrence à 30 jours a été de 18,8 % (79/420) des épisodes de traitement dans la population totale. Le taux de récurrence a été comparable entre les sous-groupes de CMIP, sauf pour les épisodes d'ICD fulminante selon l'investigateur principal pour lesquels il a été plus faible (13,9 % [10/72]). Le délai moyen de récurrence après la dernière dose de fidaxomicine a varié entre 18 et 27 jours.

En conclusion, près de la moitié des patients traités par la fidaxomicine ont eu ≥ 1 CMIP. La majorité des patients ont eu une réponse positive au traitement. L'efficacité de la fidaxomicine a été moins importante chez les patients avec une ICD fulminante et une insuffisance rénale sévère. Aucun signal de tolérance n'a été identifié dans les différents sous-groupes.

3.6 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

DIFICLIR (fidaxomicine) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concernée au regard de l'introduction du nouveau schéma prolongé-pulsé qui permettrait d'optimiser la prise en charge des patients à haut risque de récurrence et d'éviter les récurrences d'ICD. Néanmoins, en raison d'une prise alternée tous les deux jours pendant la phase d'entretien du schéma prolongé-pulsé (J7 à J25), les patients doivent être bien informés quant à l'observance du traitement par fidaxomicine pour éviter tout risque d'échec ou de récurrence d'ICD.

3.7 Programme d'études

En l'état actuel du dossier, il n'y a pas d'études cliniques interventionnelles en cours ou prévues chez l'adulte ou chez l'enfant dans l'indication de l'AMM.

A noter qu'un registre en vie réelle (registre DIFTEC) initié par un groupe d'expert en 2016 et financé par le laboratoire a été mis en place, et dont l'objectif est d'évaluer la prise en charge des ICD en vie réelle à partir des données collectées au sein d'établissements de santé français publics ou privés.

4. Discussion

Pour rappel, DIFICLIR (fidaxomicine) avait été évalué dans deux études pivots (étude 003 et étude 004) contrôlées, randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la fidaxomicine selon un schéma standard (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*. Ces études ont montré la non-infériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine en termes de guérison clinique après 10 jours de traitement, en analyse *per protocole* (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). Globalement dans les études 003 et 004, le traitement avait été bien toléré avec un profil de tolérance similaire à celui de la vancomycine *per os*. Au cours des 2 études, 11 % des patients avaient eu un événement indésirable (EI) considéré comme lié au traitement à l'étude et moins de 10 % des patients avaient interrompu le traitement du fait d'un EI. Les principaux EI liés au traitement à l'étude ont été : les nausées, les vomissements, la constipation et les sensations vertigineuses. Il est à noter que ces études n'avaient 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 DIFICLIR (fidaxomicine) en cas de récurrence.

Les modifications du RCP introduisent un schéma posologique alternatif (schéma prolongé-pulsé) de la fidaxomicine chez l'adulte (200 mg administré deux fois par jour pendant 5 jours puis une fois tous les deux jours pendant 20 jours supplémentaires) qui ne vise pas à remplacer le schéma standard. À noter que la dose totale de fidaxomicine entre le schéma standard et le schéma alternatif (schéma prolongé-pulsé) est identique, mais avec une durée d'exposition au traitement plus longue pour le schéma prolongé-pulsé.

L'introduction de ce nouveau schéma alternatif repose sur une étude de phase IIIb/IV (EXTEND), randomisée, contrôlée versus vancomycine (schéma standard), en ouvert chez des sujets âgés de 60 ans et plus. L'âge moyen des patients était de 75,1 ans avec 54,5 % (194/356) \geq 75 ans. Au total, 72,2 % (257/356) avait reçu une antibiothérapie pour une autre raison que l'ICD dans les 90 jours précédents l'inclusion et 36,5 % (130/356) avait une ICD sévère à l'inclusion.

Le taux de guérison persistante 30 jours après la fin du traitement (critère de jugement principal) a été de 70,1 % dans le groupe fidaxomicine versus 59,2 % dans le groupe vancomycine, soit une différence de 10,8 %, IC_{95%} = [1,0 ; 20,7], p=0,03.

Le taux de récurrence d'ICD à J40, J55 et J90 après la fin du traitement (critère exploratoire) a montré une différence de traitement en faveur de la fidaxomicine administrée selon un schéma prolongé-pulsé par rapport à la vancomycine selon un schéma standard, à chaque visite avec respectivement : - 14,5 % [-20,2 ; -8,8], -13,4 % [-19,6 ; -7,1] et -12,2 % [-18,9 ; -5,5].

Globalement, la fidaxomicine administré selon un schéma prolongé pulsé a été bien toléré, avec un profil de tolérance similaire à celui de la vancomycine, et cohérents avec les données précédemment évaluées. Néanmoins, les EI liées au traitement à l'étude ont été plus fréquemment rapporté dans le groupe fidaxomicine que dans le groupe vancomycine : 7,7 % (14/181) versus 5,0 % (9/181). Les EI liés au traitement à l'étude rapportés uniquement dans le groupe fidaxomicine ont été la constipation (2,2 % [4/181]) et le prurit (1,7 % [3/181]). Il convient de noter que les EI ayant conduit à l'arrêt définitif

du traitement à l'étude ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe fidaxomicine que dans le groupe vancomycine : 7,7 % (14/181) versus 2,8 % (5/181).

Les données issues de l'étude de tolérance post-AMM (ANEMONE) prévue dans le cadre du PGR de la fidaxomicine administré selon un schéma standard ont montré que près de la moitié des patients inclus était atteint d'au moins une condition médicale d'intérêt particulier (CMIP) : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), infection à *Clostridium difficile* (ICD) fulminante, insuffisance hépatique modérée ou sévère et insuffisance rénale sévère. La majorité des patients ont eu une réponse positive au traitement. L'efficacité de la fidaxomicine a été moins importante chez les patients avec une ICD fulminante et une insuffisance rénale sévère. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans les différents sous-groupes.

A noter que les recommandations européennes (ESCMID²) suggèrent que l'utilisation de la fidaxomicine selon un schéma prolongé-pulsé pourrait être proposée aux patients à haut risque de récurrence, en particulier chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, 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 à la vancomycine. Enfin, compte tenu du caractère exploratoire des données de qualité de vie, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Dans des bonnes conditions d'utilisation, DIFICLIR (fidaxomicine) 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.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

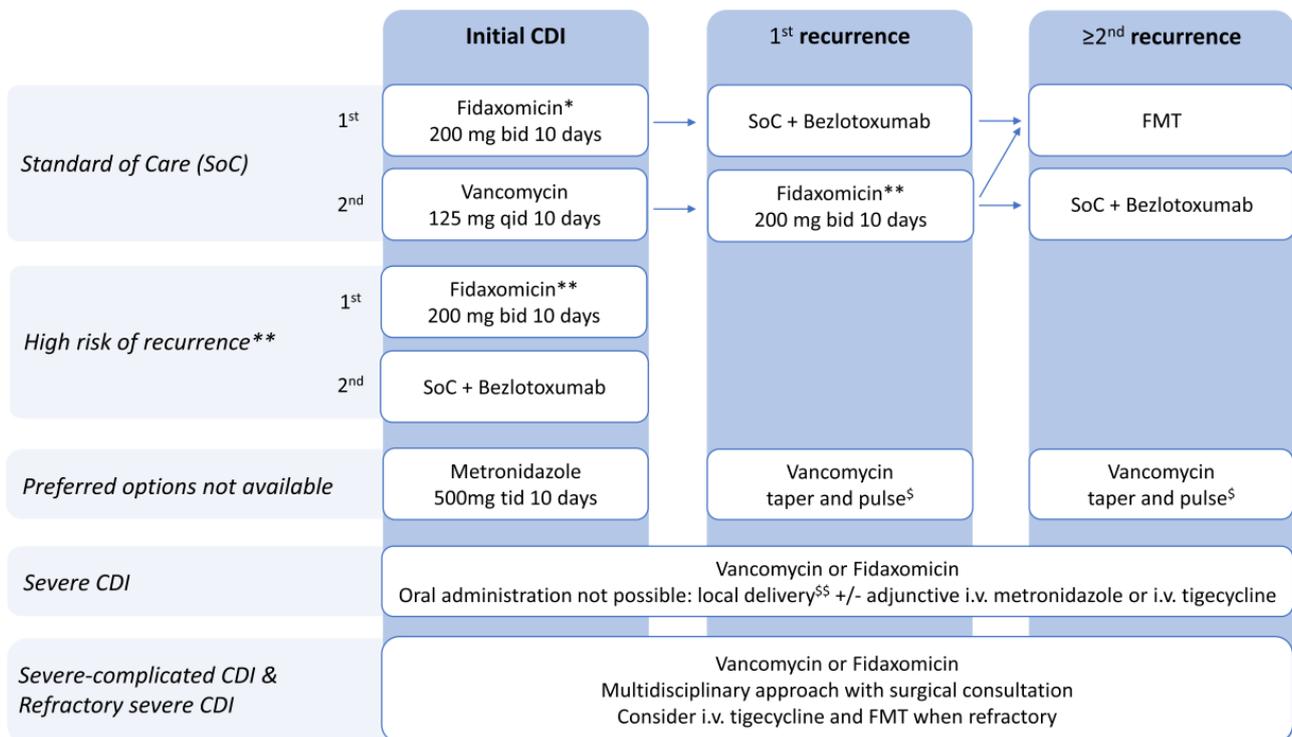
La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 17 octobre 2012⁴).

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La vancomycine était couramment utilisée dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD). Cet antibiotique est efficace dans la plupart des cas d'ICD, mais près d'un tiers des patients initialement guéris rechutent¹.

DIFICLIR (fidaxomicine), à la posologie de 200 mg x2/ jour pendant 10 jours, est un traitement de première intention des ICD, en raison de son profil d'efficacité 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. Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant une colite pseudo-membraneuse ou une ICD fulminante ou engageant le pronostic vital (cf. RCP mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Les recommandations publiées en 2021 par la Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses (ESCMID²) et reprise par la société pathologie infectieuse de langue française (SPILF³) propose un schéma thérapeutique à plusieurs embranchements selon le cas d'ICD rencontré :



* Risk stratification for risk of recurrence may be applied for selective use of fidaxomicin in case of limited access or resources.

** Consider extended fidaxomicin: 200 mg bid on day 1-5, 200 mg q48h on day 7-25. Most important risk factor for recurrence is age >65-70 years. Additional risk factor(s) to consider are healthcare-associated CDI, prior hospitalization ≤ 3 months, prior CDI episode, continued non-CDI antibiotic use, and PPI therapy started during/after CDI diagnosis. The risk of recurrence is assumed higher with more risk factors present.

§ Vancomycin taper and pulse: 2 weeks 125 mg qid, followed by 1 week 125 mg bid, then 1 week 125 mg qd, then 1 week 125 mg q48h, and finally 125 mg q72h for 1 week.

§§ Rectal or nasoduodenal delivery

→ Dans le périmètre du remboursement :

Les modifications du RCP introduisent un **schéma posologique alternatif (schéma prolongé-pulsé) de la fidaxomicine chez l'adulte** (200 mg administrés deux fois par jour pendant 5 jours puis une fois tous les deux jours pendant 20 jours supplémentaires) **qui ne vise pas à remplacer le schéma standard** (200 mg administrés deux fois par jour pendant 10 jours). À noter que la dose totale de fidaxomicine entre le schéma standard et le schéma alternatif (schéma prolongé-pulsé) est identique, mais avec une durée d'exposition au traitement plus longue pour le schéma prolongé-pulsé.

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine, en administration standard de 10 jours dans le traitement des ICD, sur le critère de la guérison clinique persistante de l'ICD à J30 après la fin du traitement (critère de jugement principal) : 70,1 % (124/177) versus 59,2 % (106/179), soit une différence de 10,8 %, IC_{95%} = [1,0 ; 20,7], p = 0,03 (étude EXTEND) ;
- des données qui confortent la supériorité de la fidaxomicine (dans son schéma prolongé-pulsé) par rapport à la vancomycine (schéma standard) dans le traitement des ICD, sur le critère du taux de récurrence d'ICD à J40, J55 et J90 après la fin du traitement, avec des différences de traitement à chaque visite, avec respectivement : -14,5 % [-20,2 ; -8,8], -13,4 % [-19,6 ; -7,1] et -12,2 % [-18,9 ; -5,5] (étude EXTEND) ;
- de l'absence d'étude robuste permettant d'évaluer un avantage éventuel de l'administration prolongée-pulsée par rapport à l'administration standard de fidaxomicine ;

la Commission considère que le schéma prolongé-pulsé de la fidaxomicine (DIFICLIR) puisse être proposé par des cliniciens experts chez les patients ayant des facteurs de risque élevé de récurrence d'ICD, tels que : l'âge (65 ans et plus), l'antériorité d'un épisode d'ICD, l'hospitalisation dans les 3 mois précédents un épisode d'ICD, l'utilisation prolongée d'antibiotique non

spécifique de *C. difficile* et l'utilisation d'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) pendant ou après un diagnostic d'ICD, définis selon les recommandations européennes (ESCMID²) et référencées sur le site internet de la SPILF³.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont ceux cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 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 un âge supérieur à 65 ans, 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 reste important.
- Il existe une alternative thérapeutique recommandée au même stade de la stratégie (vancomycine).
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

→ Intérêt de santé publique

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) 200 mg, comprimé pelliculé, reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg, comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

L'introduction d'un schéma posologique alternatif (prolongé-pulsé) n'est pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission de la Transparence (CT). La CT

considère que DIFICLIR (fidaxomicine) 200 mg, comprimé pelliculé, conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections documentées à *C. difficile*.

5.5 Population cible

L'introduction d'un schéma posologique alternatif (prolongé-pulsé) n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 17 octobre 2012 de la spécialité DIFICLIR (fidaxomicine)⁴).

La population cible est estimée entre 6 900 et 41 000 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission rappelle qu'il existe un risque de mésusage avec éventuellement utilisation de DIFICLIR (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 *C. 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. 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.



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>► ASMR en pédiatrie (pour toutes les présentations) Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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_{95%} : [-7,4 ; 23,9]) ; - 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%) ; - 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 récurrentes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'infection à <i>C. difficile</i>) ; <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>► 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.</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 | ► 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.

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 insuffisant¹.

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. »

¹ 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.

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

| Poids du patient | Mg par dose (toutes les 12 heures) | Volume de suspension buvable de fidaxomicine (toutes les 12 heures) |
|-------------------------|---|--|
| < 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^{2,3,4}

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)^{5,6}.

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-jours⁷.

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)⁶.

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

³ 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.

⁴ 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.

⁵ Société française de microbiologie. Référentiel en microbiologie médicale 2015 (4ème édition).

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

⁷ 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*⁸.

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 intestinale⁹. 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 ans¹⁰.

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/mm³, albumine < 30 g/L, créatinémie > 133 µmol/L ou augmentation/base > 50 %, âge ≥ 65 ans, comorbidité sérieuse, patient de réanimation, déficit immunitaire³.

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^{2,3,11}.

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 hospitalisation¹² 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 pratique².

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^{3,8}.

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

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

¹⁰ 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.

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

¹² 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 COMPARATEURS 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 recommandés³, 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 Comparateurs 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 multiple¹³. 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).

¹³ 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

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 17 octobre 2012 (inscription) (DIFICLIR comprimé pelliculé) |
| Indication | « 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. » |
| SMR (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. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | 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). |
| ASMR (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> . |
| Etudes demandées | 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)¹⁴, 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 003¹⁵ et l'étude 004¹⁶.

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).

¹⁴ 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).

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

¹⁶ 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.

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"> - Âge < 18 ans ; - Diarrhée associée à <i>C. difficile</i> (DACD) selon les critères de diagnostics locaux 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"> o Chez les patients < 2 ans, présence de diarrhée aqueuse dans les 24 heures avant l'examen préalable, o Chez les patients ≥ 2 ans à < 18 ans, présence de 3 ou plus selles non formées dans les 24 heures avant l'examen préalable ; - Chez les patients < 5 ans : test négatif au rotavirus. |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Âge < 6 mois (USA uniquement) ; - Utilisation concomitante du métronidazole, de la vancomycine par voie orale, ou de tout autre antibiotique pour le traitement de DACD ; - Colite pseudomembraneuse, une colite fulminante, un mégacôlon toxique ou un iléus ; - Diarrhée causée par un autre agent pathogène que <i>C. difficile</i> ; - Hypersensibilité connue à la fidaxomicine, la vancomycine ou à leur excipient ou à la teicoplanine ; - Antécédents de MICI (par exemple, la colite ulcéreuse ou maladie de Crohn) ; - Poids < 2,5 kg (France uniquement). |
| 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] --> B[Période de dépistage] B --> C[Confirmation des critères d'inclusion et d'exclusion] C --> D[Traitement de 10 jours par fidaxomicine ou vancomycine] D --> 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"> - Fidaxomicine, voie orale pendant 10 jours : <ul style="list-style-type: none"> o Âge < 6 ans* : 32 mg/kg/jour sans dépasser la dose de 400 mg/jour (granulés pour suspension buvable), o Âge ≥ 6 ans et < 18 ans : 2 comprimés de 200 mg/jour. <p><u>Groupe comparateur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vancomycine, voie orale pendant 10 jours : |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Âge < 6 ans* : 40 mg/kg/ jour sans dépasser la dose de 500 mg/jour (poudre pour solution orale), ○ Âge ≥ 6 ans et < 18 ans : 4 gélules de 125 mg/jour. <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> |
| Critère de jugement principal | <p><u>Réponse clinique confirmée¹⁷ à la fin du traitement + 2 jours, évaluée par l'investigateur (conférence téléphonique ou visite médicale).</u></p> <p>L'analyse est conduite sur la population Full Analysis Set (FAS) et population en intention de traiter (ITT).</p> |
| Critères de jugement secondaires exploratoires | <ul style="list-style-type: none"> - Réponse clinique persistante à la fin de l'étude (fin de traitement + 30 jours) : réponse clinique confirmée sans récurrence d'ICD jusqu'au moment de l'évaluation au cours de la période de suivi ; - Guérison globale à la fin de l'étude (fin de traitement + 9, +16 et +23 jours) : réponse clinique persistante et réponse clinique confirmée (fin de traitement + 9 jours, fin de traitement + 16 jours et fin de traitement + 23 jours) ; - Délai de résolution de la diarrhée : 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) ; - Récurrence de la DACD pendant la période de suivi est définie par : <ul style="list-style-type: none"> ○ De la naissance à < 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, ○ 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 ; - Délai de récurrence pendant la période de suivi : il est défini par le délai (en jours) depuis la réponse clinique confirmée jusqu'au début de la récurrence ; - Tolérance ; - Acceptabilité de la forme buvable¹⁸ : lors de la première administration du médicament et au 7^{ème} jour (+/- 1 jour) chez tous les patients recevant de la fidaxomicine en suspension buvable et de la vancomycine en solution orale. |
| Taille de l'échantillon | <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> |
| Méthode d'analyse des résultats | <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> |

¹⁷ 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.

¹⁸ 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 |
|---|--------------|-------------|-------------|
| Population globale, n (%) | | | |
| 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) |
| De la naissance à < 2 ans, n (%)* | | | |
| 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) |
| Âge ≥ 2 ans et < 6 ans, n (%) | | | |
| 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) |
| Âge ≥ 6 ans et < 12 ans, n (%) | | | |
| 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) |
| Âge ≥ 12 ans et < 18 ans, n (%) | | | |
| 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) |
|---|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| Sexe, n (%) | | | |
| Garçon | 57 (58,2) | 25 (56,8) | 82 (57,7) |
| Fille | 41 (41,8) | 19 (43,2) | 60 (42,3) |
| Origine ethnique, n (%) | | | |
| 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) |
| Âge, mois | | | |
| 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) |
| Groupe d'âge, n (%) | | | |
| ≥ 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) |
| Épisode antérieur de diarrhée avec confirmation de DACD, n (%) | | | |
| 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) |
| Antécédent des selles 24 heures avant l'inclusion | | | |
| Présence de diarrhée aqueuse, n (%) | | | |
| Oui | 20 (20,4) | 10 (22,7) | 30 (21,1) |
| Non | 0 | 0 | 0 |
| NA | 78 (79,6) | 34 (77,3) | 112 (78,9) |
| Nombre de selles non formées | | | |
| 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) |
| Diagnostique et facteurs de risque | | | |
| Test de dépistage de la toxine à <i>Clostridium difficile</i>, n (%) | | | |
| Positif | 98 (100,0) | 43 (97,7) | 141 (99,3) |
| Négatif | 0 | 0 | 0 |
| Non réalisé | 0 | 1 (2,3) | 1 (0,7) |
| Test de dépistage rotavirus, n (%)‡ | | | |
| 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) |
| Facteurs de risque contribuant à l'épisode actuel | | | |
| Oui | 76 (77,6) | 37 (84,1) | 113 (79,6) |
| Non | 22 (22,4) | 7 (15,9) | 29 (20,4) |
| Inconnu | 0 | 0 | 0 |
| Facteurs de risque contribuant à l'épisode actuel\$ | | | |
| 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_{95%} : [-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_{95%} : [-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 (%) |
|------------------------------------|---------------|---------------|----------------|------------------------|
| Population FAS | | | | |
| n | 98 | 44 | - | - |
| Réponse clinique confirmée, n (%)† | 76 (77,6) | 31 (70,5) | 7,1 | 7,5 |
| IC _{95%} (%) | (68,0 ; 85,4) | (54,8 ; 83,2) | NA | (-7,4 ; 23,9) |
| Données manquantes | 3 (3,1) | 1 (2,3) | NA | NA |
| Population ITT | | | | |
| n | 100 | 48 | - | - |
| Réponse clinique confirmée, n (%)† | 76 (76,0) | 31 (64,6) | 11,4 | 11,3 |
| IC _{95%} (%) | (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_{95%} binomiaux exacts sont présentés pour la proportion de traitement et la différence de traitement. Les IC_{95%} 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 (%) |
|-------------------------------------|---------------|---------------|----------------|
| De la naissance à < 2 ans | | | |
| n | 20 | 10 | - |
| Réponse clinique confirmée, n (%)† | 13 (65,0) | 9 (90,0) | -25,0 |
| IC _{95%} (%) | (40,8 ; 84,6) | (55,5 ; 99,7) | (-53,0 ; 3,0) |
| Données manquantes | 0 | 0 | NA |
| Âge ≥ 2 ans et < 6 ans | | | |
| n | 32 | 16 | - |
| Réponse clinique confirmée, n (%)† | 25 (78,1) | 12 (75,0) | 3,1 |
| IC _{95%} (%) | (60,0 ; 90,7) | (47,6 ; 92,7) | (-22,5 ; 28,7) |
| Données manquantes | 0 | 1 (6,3) | NA |
| Âge ≥ 6 ans et < 12 ans | | | |
| n | 26 | 10 | - |
| Réponse clinique confirmée, n (%)† | 23 (88,5) | 5 (50,0) | 38,5 |
| IC _{95%} (%) | (69,8 ; 97,6) | (18,7 ; 81,3) | (5,1 ; 71,8) |
| Données manquantes | 2 (7,7) | 0 | NA |
| Âge ≥ 12 ans et < 18 ans | | | |
| n | 20 | 8 | - |
| Réponse clinique confirmée, n (%)† | 15 (75,0) | 5 (62,5) | 12,5 |
| IC _{95%} (%) | (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_{95%} 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 (%) |
|--|--------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------|
| Fin de l'étude + 9 jours | | | | |
| Guérison globale à la fin de l'étude‡ | | | | |
| Oui, n (%) | 74 (75,5) | 24 (54,5) | 21,0 | 21,3 |
| IC _{95%} (%) | (65,8 ; 83,6) | (38,8 ; 69,6) | NA | (4,5 ; 37,7) |
| Récurrence de la DACD | | | | |
| Oui, n (%) | 4 (5,3) | 7 (22,6) | -17,3 | -16,3 |
| IC _{95%} (%) | (1,5 ; 12,9) | (9,6 ; 41,1) | NA | (-34,2 ; -1,8) |
| Réponse clinique persistante | | | | |
| Oui, n (%) | 72 (94,7) | 24 (77,4) | 17,3 | 16,3 |
| IC _{95%} (%) | (87,1 ; 98,5) | (58,9 ; 90,4) | NA | (1,8 ; 34,2) |
| Fin de l'étude + 16 jours | | | | |
| Guérison globale à la fin de l'étude‡ | | | | |
| Oui, n (%) | 70 (71,4) | 23 (52,3) | 19,2 | 19,4 |
| IC _{95%} (%) | (61,4 ; 80,1) | (36,7 ; 67,5) | NA | (2,3 ; 35,9) |
| Récurrence de la DACD | | | | |
| Oui, n (%) | 6 (7,9) | 8 (25,8) | -18,6 | -17,2 |
| IC _{95%} (%) | (3,0 ; 16,4) | (11,9 ; 44,6) | NA | (-35,6 ; -1,9) |
| Réponse clinique persistante | | | | |
| Oui, n (%) | 68 (89,5) | 22 (71,0) | 18,6 | 17,2 |
| IC _{95%} (%) | (80,3 ; 95,3) | (52,0 ; 85,8) | NA | (1,9 ; 35,6) |
| Fin de l'étude + 23 jours | | | | |
| Guérison globale à la fin de l'étude‡ | | | | |
| Oui, n (%) | 67 (68,4) | 22 (50,0) | 18,4 | 18,8 |
| IC _{95%} (%) | (58,2 ; 77,4) | (34,6 ; 65,4) | NA | (1,5 ; 35,3) |
| Récurrence de la DACD | | | | |
| Oui, n (%) | 9 (11,8) | 9 (29,0) | -16,9 | -15,8 |
| IC _{95%} (%) | (5,6 ; 21,3) | (14,2 ; 48,0) | NA | (-34,5 ; 0,5) |
| Réponse clinique persistante | | | | |
| Oui, n (%) | 65 (85,5) | 22 (71,0) | 16,9 | 15,8 |
| IC _{95%} (%) | (75,6 ; 92,5) | (52,0 ; 85,8) | NA | (-0,5 ; 34,5) |
| Fin de l'étude + 30 jours | | | | |
| Guérison globale à la fin de l'étude‡ | | | | |
| Oui, n (%) | 67 (68,4) | 22 (50,0) | 18,4 | 18,8 |
| IC _{95%} (%) | (58,2 ; 77,4) | (34,6 ; 65,4) | NA | (1,5 ; 35,3) |
| Récurrence de la DACD | | | | |
| Oui, n (%) | 9 (11,8) | 9 (29,0) | -16,9 | -15,8 |
| IC _{95%} (%) | (5,6 ; 21,3) | (14,2 ; 48,0) | NA | (-34,5 ; 0,5) |
| Réponse clinique persistante | | | | |
| Oui, n (%) | 65 (85,5) | 22 (71,0) | 16,9 | 15,8 |
| IC _{95%} (%) | (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_{95%} binomiaux exacts sont présentés pour la proportion de traitement. Les IC_{95%} 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 |
|---|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Délai de résolution de la diarrhée par méthode Kaplan Meier† | | | |
| n‡ | 98 | 44 | |
| Nombre de patient ayant l'évènement (censuré) | 74 (24) | 32 (12) | 0,579 |
| Délai médian (IC _{95%}) 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 |
| Délai de récurrence de la DACD par méthode Kaplan Meier£ | | | |
| n* | 76 | 31 | |
| Nombre de patient ayant l'évènement (censuré) | 9 (67) | 9 (22) | 0,023 |
| Délai médian (IC _{95%}) 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 évènement 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 |
| Evaluation, n (%) | | | | |
| 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) |
| Total | 55 | 52 | 25 | 25 |
| Données manquantes | 12 | 15 | 5 | 5 |
| Evaluation relative, n (%) | | | | |
| 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 β -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)¹⁹ 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) :

¹⁹ 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_{95%} : [-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_{95%} : [-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 2014³ :

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*²⁰.

Le 19 juillet 2017, la Commission de la Transparence a examiné et rendu un avis concernant la spécialité ZINPLAVA (bezlotoxumab)²¹. 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.

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

²¹ 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^{ère} 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_{95%} : [-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 |



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 récidives – 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, mégacôlon 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.