

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 <i>C. difficile</i> 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 anti-bactériens 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</i> <i>in vitro</i> .
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – 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. 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> » 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.
Rappel des évaluations précédentes	Dans son avis du 17 octobre 2012⁴, 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 <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. 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. 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. 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.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • 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, mégacôlon, 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).

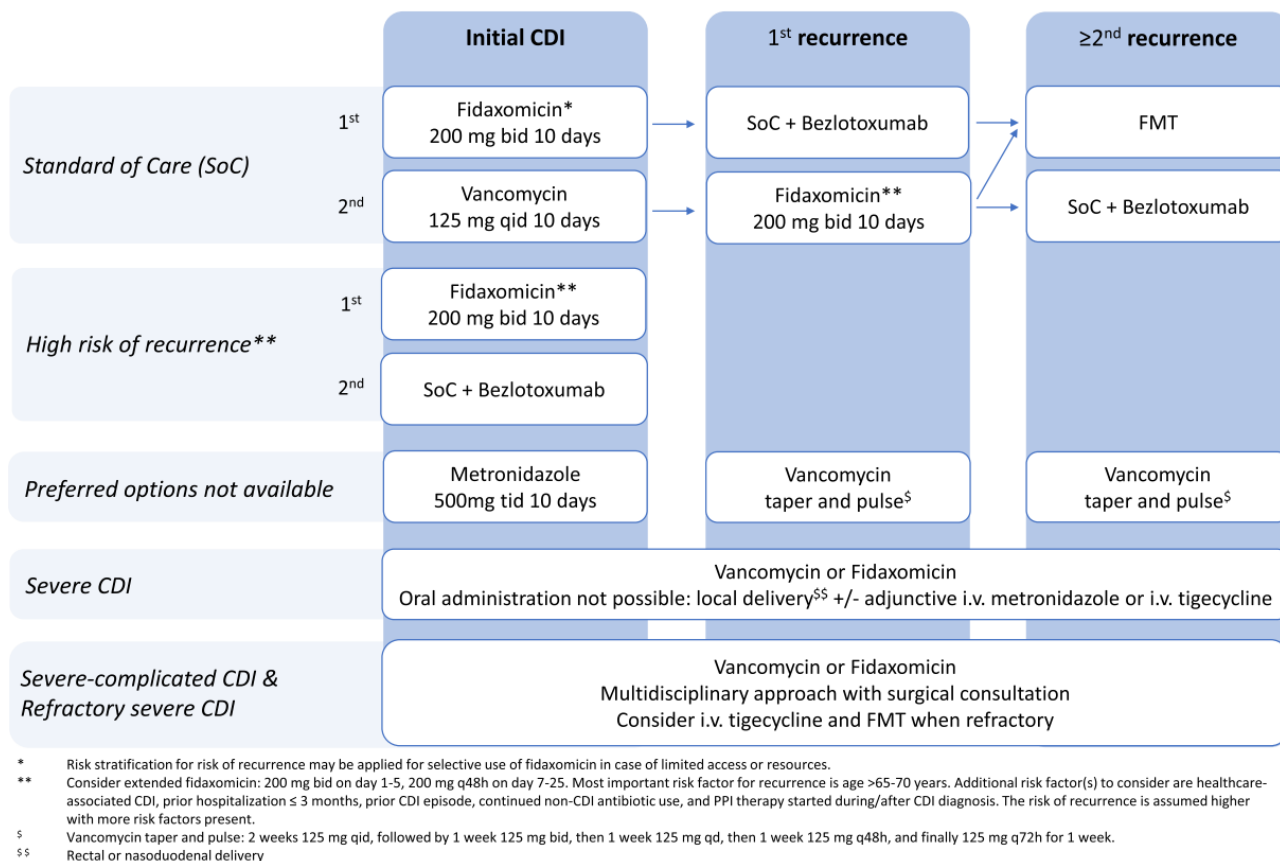


Figure 1. Algorithme proposé pour le traitement de l'infection à *C. difficile* selon les recommandations de la Société européenne de microbiologie et des maladies infectieuses (ESCMID) de 2021

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 utilisées 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 utilisée 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 récurrences 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 administrée 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 $> 15\,000/\text{mm}^3$ ou fièvre $> 38,5^\circ\text{C}$).

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 (sévere/non sévere)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 $> 15 \times 10^9/\text{L}$ ou une augmentation de la créatininémie > 50 % par rapport aux valeurs normales du patient ou une albuminémie $< 30 \text{ g/L}$.

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)		
Récidive d'ICD, n (%)	3 (1,7)	29 (16,2)
Différence*, % [IC95%]	-14,5 [-20,2 ; -8,8]	
Visite 5 (J55)		
Récidive d'ICD, n (%)	7 (4,0)	31 (17,3)
Différence*, % [IC95%]	-13,4 [-19,6 ; -7,1]	
Visite 6 (J90)		
Récidive 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 5,5 % [10/181]), le sepsis (0,6 % [1/181] versus 5,0 % [9/181]) 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 administrées 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 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 clinique interventionnelle en cours ou prévue 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) ≥ 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 administrée selon un schéma prolongé pulsé a été bien tolérée, 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 rapportées 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

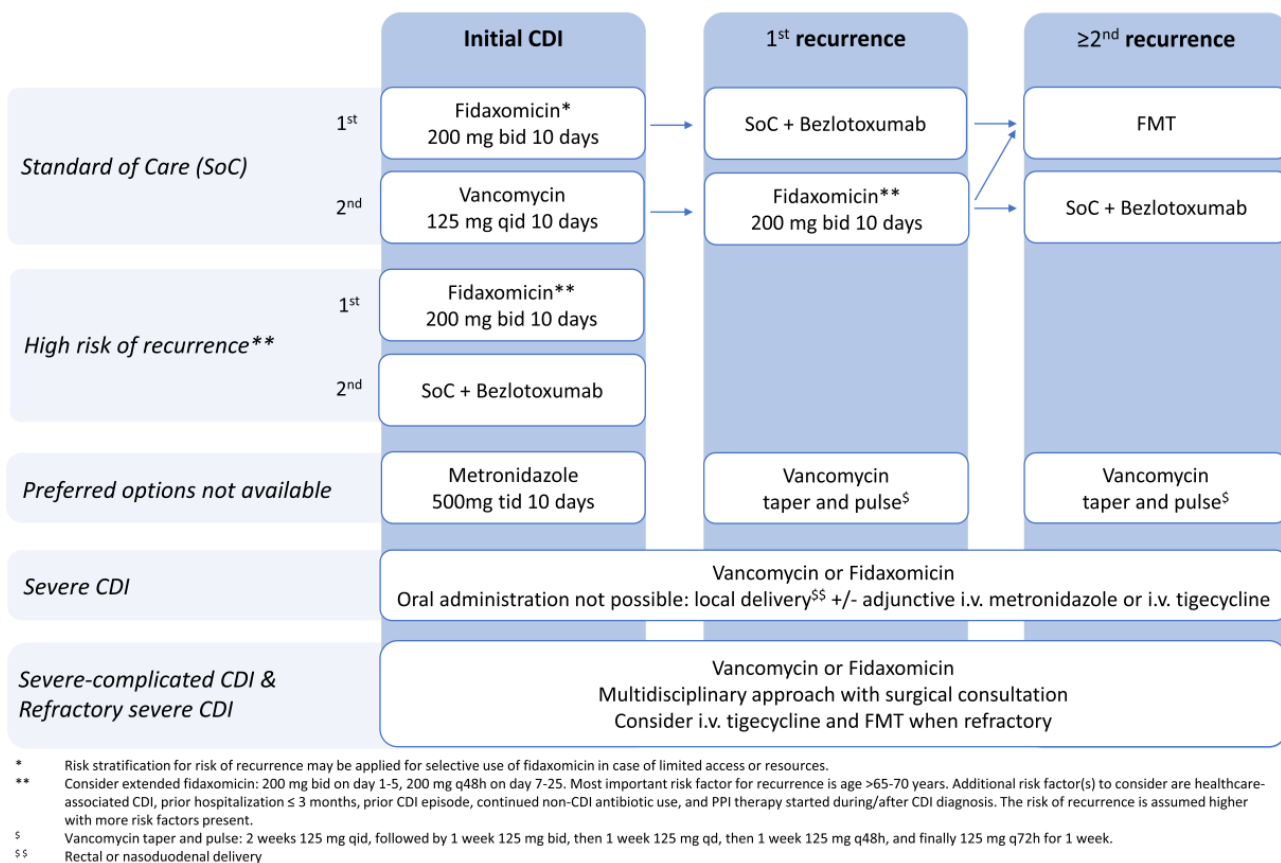
La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 17 octobre 2012⁴).

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 :



➔ 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.