

Avis de la Commission des Anti-Infectieux sur la place de la Fidaxomicine dans la stratégie thérapeutique des infections à *Clostridium difficile*

La Commission des Anti-Infectieux du CHRU s'est réunie le 18 novembre 2015 pour modifier la place de la Fidaxomicine (DIFICLIR) dans la stratégie thérapeutique des infections à *Clostridium difficile* (ICD) au vu des nouvelles données disponibles.

La Fidaxomicine est un nouvel antibiotique appartenant à la nouvelle classe des macrocycliques. Il s'agit d'un antibiotique à spectre étroit, sans action notamment sur les bacilles Gram négatif anaérobies et les entérocoques. Il est bactéricide sur *Clostridium difficile* et possède une action anti-toxinique, il inhibe la production de spores et a un moindre impact sur le microbiote intestinal que la vancomycine ou le métronidazole.

Dans les 2 études princeps de phase III, randomisées, comparant l'efficacité et la tolérance de Fidaxomicine versus Vancomycine per os chez 1.100 patients (1,2), la Fidaxomicine (200 mg x 2 par jour per os pendant 10 jours) a été non inférieure à la Vancomycine (125 mg x 4 par jour, pendant 10 jours) avec des pourcentages de guérison proches de 90 %, et a été supérieure sur la survenue de récurrences dans les 4 semaines suivant le traitement (15% versus 25 %) et dans le délai de survenue (18 jours versus 8 jours). Le profil de tolérance a été comparable à celui de la Vancomycine. A noter que les études n'ont pas inclus les formes cliniques les plus graves, ni des patients avec des infections récurrentes.

Une analyse *a posteriori* des 2 études princeps a été réalisée sur des sous-groupes prédéfinis *a priori* en fonction des facteurs de risque d'ICD (âge \geq 65 ans, sévérité à l'inclusion d'après les critères de l'ESCMID 2009, présence d'un épisode d'ICD au cours des 3 derniers mois et antibiothérapie concomitante). Les résultats sont cohérents avec ceux des analyses sur le critère principal et les critères secondaires (3).

Une analyse post-hoc en ITT des 2 études princeps, publiée en 2013 (4) s'est intéressée à certains patients à risque de récurrence (antibiothérapie concomitante, immunodépression, insuffisance rénale, âge \geq 65 ans, cancer, épisode antérieur d'ICD). Les résultats montrent chez ces patients un taux de guérison persistant plus important avec Fidaxomicine que Vancomycine.

Une étude médico-économique (5) a montré que la fidaxomicine était plus coût-efficace que la vancomycine chez les patients avec une ICD grave (plus de 15.000 leucocytes/mm³ et/ou augmentation de la créatinine de base à plus de 1,5N et/ou température $>$ 38,5° et/ou plus de 10 selles diarrhéiques par jour) et chez les patients avec une première récurrence. D'autre part, une équipe française a récemment évalué le coût d'une récurrence à 9575 euros (6).

Au vu des recommandations du Haut Conseil de Santé Publique dans son avis de 2008 (7), des nouvelles recommandations de la Société Européenne de Microbiologie Clinique et des Maladies Infectieuses (ESCMID) en 2014 (8) sur la stratégie thérapeutique des ICD et de celles de la Commission de Transparence en 2012 modifiées en avril 2013 (3) sur la place de la Fidaxomicine,

Au vu du coût de traitement (1.387 euros pour 10 jours),

Au vu d'une prescription réservée aux hôpitaux et inscription sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65%,

Au vu des données d'efficacité, de tolérance et de coût-efficacité,

Au vu de l'absence d'évaluation dans les formes graves,

La Commission des Anti-Infectieux recommande d'utiliser la fidaxomicine uniquement en cas d'ICD bactériologiquement confirmée, en présence de facteurs de risque de récurrence (âge $>$ 65 ans, antibiothérapie concomitante, antécédent d'ICD, immunodépression, insuffisance cardiaque et/ou rénale et/ou pulmonaire, diabète, cancer, troubles cognitifs, MICI) et dès la première récurrence.

Fait à Nancy, le 18 novembre 2015

Dr S. HENARD
Présidente de la Commission
des Anti-Infectieux

1- Louie et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2011;364:422-31.
 2- Cornely et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Disease 2012.
 3- Avis de la Commission de la Transparence (HAS) du 17 octobre 2012 sur la Fidaxomicine (DIFICLIR®), modifié en avril 2013.
 4- Chaparro-Rojas et Mullane. Emerging therapies for Clostridium difficile infection - focus on fidaxomicin. Infect Drug Resist. 2013 Jun 28;6:41-53
 5- Nathwani et al. Cost-effectiveness analysis of fidaxomicin versus vancomycin in Clostridium difficile infection J Antimicrob Chemother 2014;69: 2901–2912)
 6- A. Le Monnier et al. Hospital cost of Clostridium difficile infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. Journal of Hospital Infection 91 (2015) 117e122
 7- 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
 8- Debast SB et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 2): 1–26

