

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**DIFICLIR** (fidaxomicine), antibiotique**Progrès thérapeutique modéré
dans la prise en charge de la diarrhée, documentée à *Clostridium difficile*****L'essentiel**

- ▶ DIFICLIR a l'AMM, chez l'adulte, dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *C. difficile* (DACD).
- ▶ La fidaxomicine est supérieure à la vancomycine *per os* sur les pourcentages de récives et la persistance de la guérison 4 semaines après traitement.
- ▶ Compte tenu de ces données cliniques associées à une meilleure commodité d'emploi, la fidaxomicine est un traitement de première intention des infections à *Clostridium difficile*, sauf dans les formes les plus sévères, où l'absence de données d'efficacité et de tolérance limite son utilisation.
- ▶ Il manque des données sur son utilisation répétée en cas de récive.

Stratégie thérapeutique

- Le diagnostic d'ICD doit être évoqué devant toute diarrhée survenant au décours d'une antibiothérapie, mais aussi devant un iléus accompagné de fièvre, douleurs abdominales et hyperleucocytose. La recherche de *C. difficile* par identification de la toxine A et/ou B doit être systématique pour toute diarrhée survenant au delà du troisième jour d'hospitalisation.

Le retrait de l'antibiotique responsable, lorsqu'il est possible, conduit dans 25 % des cas à une guérison en 2 à 3 jours.

En cas de premier épisode et pour des formes d'ICD peu à modérément sévères, le métronidazole est le traitement de première intention. En cas de symptomatologie sévère d'emblée ou chez les patients ne répondant pas au métronidazole, la vancomycine *per os* est recommandée. La voie intraveineuse ne doit être utilisée que si l'administration par voie orale est impossible. La durée de ces traitements est de 10 à 14 jours.

- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

La fidaxomicine constitue une alternative de première intention dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*, en raison de son efficacité sur l'infection et de sa tolérance comparables à ceux de la vancomycine, mais avec un risque de rechute plus faible et une meilleure commodité d'emploi.

Cependant, dans les formes cliniques les plus sévères et en cas d'utilisation répétée pour des récives, l'absence de données d'efficacité et de tolérance limite son utilisation.

Données cliniques

- La fidaxomicine (200 mg x 2/j), a été comparée à la vancomycine *per os* (125 mg x 4/j) dans deux études randomisées en double aveugle ayant inclus un total de 1 105 patients atteints de diarrhée à *Clostridium difficile* et traités pendant 10 jours.
 - à la fin du traitement, la fidaxomicine a été non inférieure à la vancomycine pour le pourcentage de guérison : 92,1 % versus 89,8 % et 91,7 % vs 90,6 % respectivement dans ces deux études.
 - quatre semaines après le traitement, la fidaxomicine a été supérieure à la vancomycine pour les guérisons persistantes (74,6 % versus 64,1 % et 76,6 % vs 63,4 %) et l'absence de récive (84,6 % vs 74,7 % et 87,3 % vs 73,1 %).
 - Le profil de tolérance a été similaire à celui de la vancomycine *per os*. Les principaux événements indésirables ont été : nausées, vomissements, constipation et sensations vertigineuses.

- La transposabilité de ces résultats est limitée dans les populations non incluses dans ces études, en particulier pour les infections à *Clostridium difficile* :
 - les plus sévères, notamment celles mettant en jeu le pronostic vital, la colite fulminante, le mégacôlon toxique, la colite pseudomembraneuse ;
 - avec au moins une récurrence dans les trois mois précédents ;
 - avec antécédent de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn.
- On ne dispose pas de données sur l'utilisation répétée de la fidaxomicine en cas de récurrence.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par DIFICLIR est important dans les infections documentées à *C. difficile* (toxine mise en évidence dans les selles).
Le SMR est insuffisant dans les infections où *C. difficile* n'est pas objectivé.
- DIFICLIR apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la prise en charge des infections documentées à *C. difficile*.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

