

Documento PTR n. 195 relativo a:

FIDAXOMICINA

Novembre 2013

FIDAXOMICINA

Indicazioni registrate: trattamento negli adulti delle infezioni da Clostridium difficile (CDI – Clostridium difficile infections) note anche come diarrea associata a C. difficile (CDAD – C. Difficile –associated diarrhoea). Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato di medicinali antibatterici..

ATC: A07AA12

Regime di fornitura: OSP, (medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile), Scheda di monitoraggio su template AIFA

Classe di rimborsabilità: H

Procedura registrazione: centralizzata

Confezioni disponibili e Prezzo (fonte FARMADATI, aggiornamento n. 42 del 15 ottobre 2013)

compresse rivestite da 200 mg - 2 blister da 10 compresse ciascuno: € 1.670,00°

* Prezzo ex factory (IVA esclusa)

Trattamento di riferimento disponibile

Il Clostridium difficile (CD) è un batterio sporigeno anaerobio Gram positivo (Gram+) presente nella flora batterica del colon del 3% circa degli adulti sani.¹

Sono di interesse clinico i ceppi che producono enterotossina A e/o citotossina B: le tossine si legano alla superficie delle cellule epiteliali della mucosa intestinale e, una volta internalizzate, catalizzano la glicosilazione di alcune proteine citoplasmatiche, provocando la morte cellulare. La citotossina B ha attività citotossica più potente della enterotossina A. L'infezione da CD si trasmette per via orofecale ed è tipicamente una infezione correlata alla assistenza.

La sintomatologia varia da una sindrome diarroica lieve a forme più gravi di diarrea, fino alla colite pseudomembranosa grave (necrosi epiteliale, ulcerazioni della parete intestinale e formazione di pseudomembrane), o alla colite fulminante, con megacolon tossico e perforazione intestinale (1-3% dei pz con infezione sintomatica).

Le forme gravi sono in genere sostenute dai ceppi più virulenti e possono richiedere la colectomia ed il ricovero in terapia intensiva. La mortalità è dell'1,5-2,2%.

Fattori predisponenti lo sviluppo delle patologie da C. difficile sono:

- alterazione della flora microbica intestinale, prevalentemente a seguito di terapia antibiotica;
- esposizione a C. difficile e colonizzazione (es. pazienti adulti dopo degenza ospedaliera e terapia antibiotica);
- presenza di ceppi di CD produttori di tossine;
- assenza di una efficace risposta immune da parte dell'organismo colonizzato.

Una corretta gestione dell'uso degli antibiotici in ambito assistenziale rappresenta il cardine della prevenzione delle infezioni da Clostridium difficile (CDI).

In caso di infezione, la terapia consiste, ove possibile,

nella sospensione della terapia antibiotica in corso e nel trattamento con antibiotici attivi nei confronti del C. difficile.¹⁻⁴ Le principali Linee Guida sul trattamento delle infezioni da C. difficile concordano nel raccomandare il metronidazolo (500 mg x 3 volte/die per 10-14 giorni) come farmaco di 1° scelta nelle CDI lievi-moderate e la vancomicina nelle forme gravi (125 mg x 4/die per 10-14 gg.) o complicate (500 mg x 4/die).¹⁻⁵

Le CDI recidivano nel 20-30% circa dei pazienti, in genere entro un mese dal termine della terapia. Le recidive devono essere trattate analogamente a quanto fatto per il primo episodio, tenendo conto della loro gravità. Il metronidazolo non deve essere utilizzato oltre la prima recidiva per il rischio di neurotossicità cumulativa; quando si utilizza per il trattamento la vancomicina, dopo il 2° trattamento è da prediligere un regime con vancomicina a titolazione e/o pulsato.¹⁻⁵

Meccanismo d'azione

La fidaxomicina appartiene ad una nuova classe di antibiotici: i macrocicli. Agisce legandosi alla RNA polimerasi batterica, in un sito diverso rispetto alle rifamicine ed ha attività battericida. In seguito a somministrazione orale viene scarsamente assorbita; il principale metabolita, OP-1118, mantiene l'attività battericida ed è anch'esso assorbito scarsamente.⁶

La posologia è di 200 mg (una compressa) ogni 12 ore per 10 giorni. Il farmaco può essere assunto indipendentemente dal cibo.⁶

Evidenze disponibili e loro trasferibilità

L'efficacia di fidaxomicina nel trattamento delle infezioni da C. difficile è stata valutata nell'ambito di 2 RCT registrativi di fase III multicentrici, in doppio cieco, di non inferiorità (OPT-80-003 e OPT-80-004) verso vancomicina. La fidaxomicina è stata utilizzata alla posologia di 200 mg BID e confrontata con

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

vancomicina alla posologia di 125 mg ogni 6 ore.^{7,8} (vedi Tabelle delle evidenze in allegato)

Lo studio OPT-80-003 ha arruolato 629 pazienti, istituzionalizzati e non, afferenti a 67 Centri di cui 52 negli USA e 15 in Canada.⁷

Lo studio OPT-80-004 ha arruolato 535 pazienti, istituzionalizzati e non, afferenti a 86 Centri (41 centri tra USA e Canada e 45 in Europa, di cui 2 in Italia).⁸

I principali criteri di arruolamento erano rappresentati dalla età > 16 anni (18 anni per i centri della Germania che hanno partecipato allo studio 004) e da una diagnosi di CDI.^a I pazienti potevano aver ricevuto fino a 4 dosi di metronidazolo o vancomicina nelle 24 ore precedenti la randomizzazione, se a giudizio dello sperimentatore era necessario iniziare la terapia prima del risultato del test fecale per la ricerca delle tossine di *C. difficile*. Non era consentito alcun altro trattamento potenzialmente attivo nella CDI.

I principali criteri di esclusione erano rappresentati da una diagnosi di CDI fulminante o potenzialmente letale, di megacolon tossico, da una storia di colite ulcerosa o morbo di Crohn, o di più di una recidiva di CDI nei 3 mesi precedenti l'inizio dello studio.

Per entrambi gli studi il periodo di trattamento è stato di 10 giorni, seguito da un follow up medio di 28 giorni. I pazienti sono stati stratificati sulla base del numero di episodi di CDI nei 3 mesi precedenti (nessuno oppure 1) ed al luogo di provenienza.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di guarigioni cliniche^b (valutate al termine del trattamento). Per entrambi gli studi il margine predefinito di non inferiorità era del -10% in valore assoluto. I principali esiti secondari erano

rappresentati dalla percentuale di recidive^c (nei pazienti che erano guariti clinicamente) e di guarigioni globali al termine del follow up.^d In entrambi gli studi è stato, inoltre, valutato come esito "esplorativo" il tempo alla risoluzione della diarrea.^e

L'analisi di efficacia è stata condotta sia nella popolazione mITT^f che nella popolazione per protocollo^g.

In entrambi gli studi è stata, inoltre, condotta una analisi preplanificata dei risultati in base ai seguenti sottogruppi:

- età (< 65 anni o > 65 anni);
- pazienti istituzionalizzati / non istituzionalizzati;
- precedente infezione da *C. difficile*;
- gravità^h dell'infezione al baseline;
- ceppo infettante (non BI/027 o BI/027)ⁱ;
- uso concomitante di antibiotici sistemici

e, nello studio 004, anche in base alla zona di provenienza (Europa o USA + Canada).

Risultati

In entrambi gli studi la fidaxomicina è risultata non inferiore alla vancomicina in termini di percentuali di guarigioni cliniche (**esito 1° di efficacia**) sia nella popolazione per protocollo (87,1% dei pazienti dello studio OPT-80-003 e 84,3% nello studio 004) sia nella popolazione mITT (94,8% dei pazienti inizialmente arruolati e randomizzati nello studio OPT-80-003 e 95,1% dei pazienti dello studio 004).^{7,8}

^a CDI: ai fini della diagnosi doveva essere presente diarrea (definita come un cambiamento delle abitudini intestinali con più di 3 evacuazioni di feci non formate nelle 24 ore precedenti la randomizzazione) ed inoltre il campione di feci prelevate nelle 48 ore precedenti la randomizzazione doveva essere positivo per le tossine A o B di *C. difficile* o per entrambe.

^b La **guarigione clinica** era così definita: risoluzione della diarrea (es. > 3 episodi di feci non formate al giorno per 2 gg. consecutivi), che si mantiene per la durata della terapia e a giudizio dello sperimentatore non sono necessarie altre terapie per la CDI a 2 giorni dal termine del trattamento. Erano considerati fallimenti i casi in cui persisteva la diarrea o si rendeva necessario un ulteriore trattamento per CDI entro 2 giorni dal termine della terapia o erano presenti entrambe le condizioni secondo il giudizio dello sperimentatore.

Il giudizio dello sperimentatore relativo alla necessità di un ulteriore trattamento per la CDI si basava sui criteri:

- q febbre >38,0°C, non attribuibile ad altra eziologia chiara;
- q WBC >13.000/•L non attribuibile ad altra eziologia chiara;
- q dolore addominale moderato/grave che dura una o più ore e/o tensione addominale almeno moderata, inclusi segni peritoneali.

Come da protocollo, i pazienti arruolati senza altri segni/sintomi di CDI oltre alla diarrea erano considerati "fallimenti" anche solo sulla base del persistere della diarrea.

^c La **recidiva** era così definita: ricomparsa di > 3 evacuazioni diarroiche nelle 24 ore entro 4 settimane dal termine della terapia; presenza della tossina A o B o di entrambe nelle feci; necessità di ritrattamento per CDI entro 30 giorni dal completamento della terapia.

^d Le **guarigioni globali** erano definite come risoluzione della diarrea senza recidive.

^e Il **tempo alla risoluzione** della diarrea era definito come l'intervallo (in ore) tra l'inizio del trattamento e l'ultimo episodio di evacuazione di feci non formate nel giorno precedente la risoluzione della diarrea.

^f Popolazione mITT: tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di farmaco.

^g Popolazione per protocollo: tutti i pazienti della mITT che sono stati trattati per almeno 3 gg. (nel caso di fallimento) o 8 gg. (in caso di guarigione clinica), con adesione alla terapia documentata e sottoposti a valutazione al termine del trattamento.

^h **Studio 003**: la gravità viene definita in base al numero di evacuazioni di feci non formate e alla conta dei globuli bianchi [WBC = white blood cells](vedi Definizioni nelle Tabelle delle evidenze allegato per maggiori dettagli)

Studio 004: la gravità viene definita in base alla presenza o meno di uno o più dei criteri individuati dalla European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): WBC >15.000/•L; creatinina sierica >1,5 mg/dL; temperatura corporea >38,5°C. (vedi Definizioni nelle Tabelle delle evidenze allegato per maggiori dettagli)

ⁱ Si tratta di un ceppo molto virulento di *C. difficile*, che si associa ad infezioni in genere gravi. E' maggiormente diffuso negli USA ed in Canada che in Europa. La tipizzazione del ceppo infettante di *C. difficile* era disponibile per il 69,6% dei pazienti della mITT nello studio 003 e per il 74% dei pazienti mITT nello studio 004.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Non si sono osservate differenze statisticamente significative nel tempo mediano alla risoluzione della diarrea (l'esito esplorativo valutato in entrambi gli studi; 58 h con fidaxomicina vs 78 h con vancomicina nello studio 003, 56 vs 58 h nello studio 004).

In entrambi gli studi la frequenza di recidive al termine dei 28 giorni di follow-up è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con fidaxomicina rispetto a vancomicina e la percentuale di guarigioni globali significativamente maggiore, sia nella analisi mITT che nella per protocol (**esiti secondari di efficacia**). La differenza assoluta rispetto a vancomicina in entrambi i casi è stata del 12% circa.

Per quanto riguarda la frequenza di recidive, va precisato che la differenza rispetto a vancomicina era statisticamente significativa solo nelle prime 2 settimane dopo il termine della terapia antibiotica [7,4% vs 19,3% dei pazienti, rispettivamente (dato cumulativo per i 2 studi)], mentre non lo era più nelle 2 settimane successive (il 6,6% dei pazienti trattati con fidaxomicina e l'8,1% dei pazienti trattati con vancomicina ha recidivato nelle settimane 3 e 4 dalla fine del trattamento).⁹

Sia il CHMP EMA⁹ che la Anti-Infective Drugs Advisory Committee di FDA¹⁰ hanno interpretato tale dato come una minor frequenza di recidive effettive con fidaxomicina rispetto a vancomicina, possibilmente correlata ad una minor alterazione della flora microbica intestinale, ma con una sostanziale sovrapposibilità del rischio di re-infezioni (nuove infezioni da CD) tra i due antibiotici.

Analisi per sottogruppi – risultati

Studi 003 e 004:^{7,8}

Tasso di guarigioni cliniche (esito primario)

Mentre nello studio OPT-80-003 non si sono osservate differenze statisticamente significative in nessuno dei sottogruppi valutati tra fidaxomicina e vancomicina in termini di percentuale di guarigioni cliniche; nello studio OPT-80-004, la differenza tra fidaxomicina e vancomicina è risultata statisticamente significativa solo nel sottogruppo di pazienti in terapia concomitante con antibiotici sistemici, dove la fidaxomicina ha ottenuto una percentuale di guarigioni cliniche significativamente maggiore rispetto alla vancomicina (rispettivamente, 90,2% vs 73,3%). Va, tuttavia, osservato che la valutazione è stata condotta su un piccolo numero di pazienti: solo il 18,9% dei pazienti della popolazione mITT (51 nel braccio trattato con fidaxomicina e 45 nel braccio con vancomicina) ha assunto antibiotici sistemici durante la somministrazione dei farmaci in studio.

Pertanto, questo risultato necessita di conferma.

Frequenza di recidive (popolazione mITT): in entrambi gli studi, è risultata significativamente inferiore con fidaxomicina rispetto a vancomicina:

- nei pazienti che non avevano avuto un precedente episodio di CDI nei 3 mesi precedenti l'arruolamento,
- nei pazienti non infetti con il ceppo BI/027.

Sicurezza

In entrambi gli studi la frequenza degli eventi avversi è risultata simile tra fidaxomicina e vancomicina e per entrambi i farmaci questi hanno riguardato principalmente il tratto gastrointestinale.^{7,8}

Complessivamente nei due studi vi sono stati 36 decessi nel gruppo trattato con fidaxomicina e 38 nel gruppo con vancomicina. Nessuna delle morti è stata considerata correlata al trattamento.⁹

Le principali cause di morte sono state:

- sepsi (7 pazienti, di cui 4 trattati con vancomicina e 3 con fidaxomicina);
- insufficienza respiratoria (6 pazienti, di cui 2 trattati con vancomicina e 4 con fidaxomicina);
- polmonite (5 pazienti, di cui 2 trattati con vancomicina e 3 con fidaxomicina)

Fidaxomicina è stata autorizzata dall'EMA con un Risk Management Plan che prevede:

- un programma di sorveglianza post-marketing per valutare l'emergere di ceppi di *C. difficile* resistenti;
- uno studio clinico post marketing per valutare efficacia (e sicurezza) di somministrazioni ripetute di fidaxomicina;
- uno studio per valutare ulteriormente l'uso di fidaxomicina nella pratica clinica standard.⁹

Revisioni sistematiche

Quattro revisioni sistematiche (RS) di cui una Cochrane hanno valutato l'efficacia degli antibiotici utilizzati per il trattamento delle CDI.¹¹⁻¹⁴ Di queste:

- la RS Cochrane¹¹ ed una delle RS non Cochrane (Venuto 2010)¹² hanno incluso solo lo studio di fase II di dose finding incluso nel dossier registrativo in quanto al momento in cui le revisioni sono state condotte non erano ancora stati pubblicati i 2 RCT di fase III;
- delle altre 2 RS non Cochrane:
 - § una (Whitman et al. 2012)¹³ si prefiggeva di valutare farmacologia, microbiologia, efficacia e sicurezza della fidaxomicina nella CDI ed ha incluso sia gli studi di fase II, già pubblicati a dicembre 2011, che gli studi di fase III. All'epoca era pubblicato in esteso solo lo studio OPT-80-003 ma sono stati, tuttavia, considerati anche i risultati preliminari dello studio

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

OPT-80-004, disponibili come abstract congressuale;

§ l'altra (Dreconja et al. 2011)¹⁴ si prefiggeva di confrontare gli antibiotici utilizzati nel trattamento delle CDI nell'adulto per valutare se vi fossero tra loro differenze in termini di guarigioni iniziali, recidive e rischi. La revisione ha incluso l'unico dei 2 RCT di fase III pubblicato in esteso al momento della revisione (OPT-80-003).

Di seguito si riportano in sintesi i risultati delle 2 revisioni che hanno incluso gli studi di fase III su fidaxomicina.

Whitman et al. 2012: non ci sono state differenze significative tra fidaxomicina e vancomicina in termini di guarigioni cliniche; la fidaxomicina si è associata ad una minor frequenza di recidive. Mancano dati di confronto tra fidaxomicina ed i regimi terapeutici di uso consolidato per il trattamento delle CDI lievi-moderate e di quelle di gravità tale da mettere a rischio la vita o recidivanti. La revisione conclude osservando che il costo di un ciclo di terapia (10 giorni) è molto più elevato rispetto a metronidazolo o vancomicina.

Dreconja et al. 2011: non ci sono differenze significative tra fidaxomicina e vancomicina nella percentuale di guarigioni iniziali nelle infezioni da CDI, mentre sono significativamente meno frequenti le recidive.

Linee Guida

Solo le LG più recenti sul trattamento delle infezioni da C. difficile, ovvero l'aggiornamento 2013 della LG della European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID),³ la LG dell'American College of Gastroenterology (ACG, 2013)⁴ e quella della Health Protection Agency inglese (HPA, 2013)⁵ prendono in considerazione l'uso di fidaxomicina nelle CDI, ma con posizioni differenti:

§ nell'aggiornamento 2013 delle LG della ESCMID,³ sono riportate le seguenti raccomandazioni:

- **CDI non gravi**: il metronidazolo è raccomandato come farmaco di scelta (raccomandazione di grado A I); fidaxomicina viene considerata una alternativa, insieme a vancomicina (raccomandazione di grado B I per entrambi gli antibiotici).
- **CDI gravi**: la vancomicina è raccomandata come farmaco di scelta (raccomandazione di grado A I); fidaxomicina come alternativa (raccomandazione di grado B I). Tuttavia gli autori puntualizzano che non ci sono dati a supporto dell'utilizzo di fidaxomicina nelle CDI di gravità tale da mettere a rischio la vita del paziente (raccomandazione di grado D III).

- **CDI a rischio di 1° recidiva o trattamento della prima recidiva**: vancomicina e fidaxomicina rappresentano le opzioni raccomandate (raccomandazione di grado B I)
- **Recidive multiple di CDI**: vancomicina in regime titolato o pulsato e fidaxomicina rappresentano le opzioni raccomandate (raccomandazione di grado B II)

§ nella LG dell'ACG4 non è riportata alcuna raccomandazione d'uso per fidaxomicina, ma nel testo a commento delle raccomandazioni si legge la seguente affermazione: "la fidaxomicina è risultata non inferiore alla vancomicina nella terapia iniziale delle CDI ma non sono disponibili dati di efficacia nelle forme gravi o complicate";

§ nelle LG della HPA5:

- la fidaxomicina viene raccomandata in alternativa alla vancomicina nei pazienti **con CDI grave** ad alto rischio di recidiva (es. anziani con comorbilità multiple, trattati in concomitanza con antibiotici sistemici) [raccomandazione di grado B] o in caso di mancata risposta alla vancomicina;
- nelle **CDI recidivanti**, la fidaxomicina viene raccomandata come farmaco di scelta; la vancomicina rappresenta una alternativa [raccomandazione di grado B];
- nelle **recidive multiple**: la LG raccomanda di rivedere tutte le terapie in atto (antibiotici ed altri farmaci) e di prendere in considerazione l'interruzione di PPI e/o altri farmaci attivi sul tratto GI. Raccomanda, inoltre, se la CDI non è grave di tentare un ciclo di antiperistaltici. L'uso di fidaxomicina così come delle altre opzioni, dalla terapia titolata/pulsata con vancomicina alle immunoglobuline e.v. (da utilizzare in particolare se peggiora l'albuminemia) e al trapianto fecale da donatore, rappresentano una alternativa da valutare con la consulenza del microbiologo.

Technology Appraisals (TA) ed altre valutazioni di Agenzie regolatorie

Il NICE ha pubblicato a luglio 2012 un "evidence summary" su fidaxomicina,¹⁵ mentre non ha ritenuto appropriato produrre un Technology Appraisal relativamente all'uso di questo farmaco nelle CDI, argomento già affrontato dalla Health Protection Agency⁵ nell'ambito della revisione del documento di indirizzo sulla gestione delle infezioni da C. difficile.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Riguardo ad un possibile ruolo in terapia della fidaxomicina, il NICE raccomanda di riportare i possibili benefici del trattamento alle necessità cliniche, ai rischi associati e al costo relativamente alto rispetto alle altre opzioni disponibili. Il documento afferma che per la possibile minor frequenza di recidive rispetto a vancomicina, la fidaxomicina potrebbe avere un ruolo nel trattamento di pazienti che hanno una recidiva di CDI o che sono ad alto rischio di recidiva.

Poiché la terapia concomitante con antibiotici allunga i tempi di guarigione e aumenta il rischio di recidive di CDI, secondo il NICE la fidaxomicina potrebbe, inoltre, essere presa in considerazione nei pazienti in cui la terapia antibiotica sistemica in atto non può essere interrotta.

Viene, tuttavia, sottolineato che sono necessari ulteriori studi per stabilire efficacia e sicurezza di somministrazioni ripetute di fidaxomicina e che non è noto se i ceppi di CD attualmente sensibili al farmaco svilupperanno o meno resistenza in futuro.

Criticità sottolineate dal NICE essenzialmente legate alla trasferibilità dei risultati nella pratica assistenziale sono:

§ il fatto che la maggior parte dei pazienti arruolati negli studi registrativi (60% circa) avesse una CDI lieve / moderata, condizione per cui le principali LG sul trattamento della infezione da C. difficile raccomandano non la vancomicina ma il metronidazolo. Si osserva inoltre che non esistono studi di confronto diretto fra fidaxomicina e metronidazolo.

§ i dati limitati in pazienti con CDI grave (complessivamente solo 8 dei pazienti arruolati nei 2 studi registrativi avevano una forma grave); o che presentano gravi comorbidità (es. insufficienza epatica o renale, malattia infiammatoria intestinale) in cui, almeno teoricamente, vi è la possibilità di un maggior assorbimento sistemico. L'uso in questi pazienti richiede cautela per il rapporto rischio/beneficio incerto;

§ inoltre, essendo diversa la prevalenza dei vari ceppi di C. difficile tra Nord America ed Europa, non è possibile associare l'esito con il ceppo batterico infettante, infatti: il ribotipo 027 ha una maggior prevalenza nel Nord America rispetto all'Europa e una quota elevata dei ceppi infettanti nei pazienti europei non è stata caratterizzata nello studio registrativo.

Nel technology appraisal a cura dell'**All Wales Medicines Strategy Group** relativo alla fidaxomicina,¹⁶ ne viene ammesso l'uso nell'ambito del SSN del Galles

raccomandando però di limitarlo alle seguenti categorie di pazienti:

- § con CDI grave;
- § con recidiva di CDI

La prescrizione deve avvenire su indicazione del microbiologo, in coerenza con quanto previsto dalle Linee Guida della Health Protection Agency sul trattamento delle infezioni da C. difficile.

L'agenzia del farmaco canadese (Canadian Drug Expert Committee – CDEC) ha valutato la fidaxomicina ad agosto 2012 ed ha espresso parere negativo alla rimborsabilità al prezzo proposto dalla Ditta produttrice sulla base delle seguenti considerazioni:¹⁷

§ in base ai risultati di 2 RCT, 7,8 la fidaxomicina ha dimostrato un'efficacia simile alla vancomicina in termini di guarigioni cliniche della CDI, tuttavia alla posologia raccomandata è più costosa;

§ anche se la fidaxomicina si è dimostrata superiore alla vancomicina in termini di recidive cliniche e guarigioni globali al termine delle 4 settimane di follow up, i limiti nella stima del rischio di ulteriori recidive oltre la prima rende il rapporto costo/efficacia della fidaxomicina incerto.

Per quanto riguarda il nostro Paese, AIFA ha ammesso il farmaco alla rimborsabilità da parte del SSN (classificandolo in H) con prescrizione mediante una "scheda di monitoraggio" (vedi allegato 2) che ne limita l'uso al trattamento di:

§ **primo episodio:**

- in pazienti intolleranti o che non rispondono alla terapia di 1° scelta (vancomicina o metronidazolo) oppure
- in pazienti ad alto rischio di recidiva (es. pazienti immunocompromessi o con altre gravi patologie concomitanti)

§ **episodi successivi al primo:** trattamento delle infezioni ricorrenti da C. difficile¹⁸.

Costo della terapia

Il costo di un ciclo di trattamento di 10 giorni con fidaxomicina, calcolato sul prezzo ex-factory e tenendo conto degli sconti obbligatori per la cessione a strutture del SSN, è di circa 1.507 €. Per confronto il costo di un ciclo di trattamento di 10 giorni con vancomicina alla posologia di 125 mg ogni 6 ore è di 43 € circa*, con metronidazolo orale alla posologia di 500 mg x 3 volte/die è di 3,90 € circa*.

*non è disponibile in banca dati il prezzo ex-factory. I costi sono stati calcolati considerando una riduzione di almeno il 50% del prezzo al pubblico per la cessione alle strutture del SSN.

CONCLUSIONI

La fidaxomicina è un antibiotico topico a spettro ristretto che possiede azione battericida principalmente su *Clostridium difficile* (CD). È stata autorizzata per il trattamento delle infezioni da *C. difficile* (CDI) sulla base dei risultati di due RCT di non inferiorità verso vancomicina in cui si è dimostrata non inferiore al comparatore nell'indurre la guarigione clinica dall'infezione (risoluzione della diarrea), al termine dei 10 giorni del trattamento (esito primario di efficacia). Rispetto a vancomicina ha determinato un 12% circa in meno di recidive cliniche ed un 12% circa in più di guarigioni globali (risoluzioni della diarrea e assenza di recidive) nei 28 giorni di durata del follow up. In particolare la frequenza di recidive è risultata pari a circa la metà con fidaxomicina vs vancomicina nelle prime 2 settimane dopo il termine del trattamento, mentre non vi sono state differenze significative tra i 2 antibiotici nelle rimanenti 2 settimane del follow up. Il profilo di eventi avversi è risultato sostanzialmente sovrapponibile.

Gli studi registrativi presentano alcuni limiti che rendono incerta la trasferibilità dei risultati nella pratica clinica, in particolare:

- § dagli studi sono stati esclusi i pazienti che avevano avuto più di una infezione da CD nei 3 mesi precedenti l'arruolamento. Inoltre, per la maggior parte dei pazienti arruolati (85% circa) si trattava del primo episodio infettivo e l'infezione era non grave. Si tratta di situazioni in cui le principali LG sul trattamento della infezione da *C. difficile* sono concordi nel raccomandare metronidazolo come farmaco di 1° scelta, entrambi gli studi invece hanno utilizzato come confronto la vancomicina;
- § i pazienti con patologie croniche intestinali (es. malattia di Crohn) sono stati esclusi dagli studi. Pertanto non è noto quale sia il profilo di efficacia e di sicurezza in questa categoria di pazienti in cui, almeno teoricamente, vi è la possibilità di un maggior assorbimento sistemico del farmaco.

Rispetto ai risultati degli studi registrativi si possono fare le seguenti ulteriori osservazioni:

- § è noto che la terapia concomitante con antibiotici sistemici allunga i tempi di guarigione della CDI e ne aumenta il rischio di recidive; per tale motivo tutte le LG3-5 concordano nel raccomandarne quando possibile l'interruzione del trattamento antibiotico. Se si analizzano i risultati degli studi nei sottogruppi predeterminati si può osservare che l'uso di fidaxomicina non ha comportato differenze in termini di frequenza delle recidive rispetto a vancomicina nel sottogruppo di pazienti che assumeva in concomitanza antibiotici sistemici. Pertanto, in tale popolazione l'uso di fidaxomicina non sembra comportare vantaggi rispetto a vancomicina;
- § in base ai risultati della analisi per sottogruppi, in entrambi gli studi registrativi fidaxomicina non ha dimostrato vantaggi in termini di recidive anche nei pazienti con le forme più gravi di CDI, sostenute dal ceppo ipervirulento BI/027;
- § nell'analisi per sottogruppi e considerando entrambi gli studi la frequenza di recidive a 28 gg è risultata significativamente minore con fidaxomicina solo nei seguenti sottogruppi:
 - nei pazienti che non avevano avuto un precedente episodio di CDI nei 3 mesi precedenti l'arruolamento,
 - nei pazienti non infetti con il ceppo BI/027.

La CRF dopo aver valutato gli studi registrativi ed individuato le criticità sopraesposte anche in considerazione del fatto che:

- § i criteri di utilizzo definiti dalla scheda di monitoraggio AIFA:
 - uso elettivo in corso del primo episodio in pazienti intolleranti o che non rispondono alla terapia di 1° scelta (vancomicina o metronidazolo) oppure
 - in pazienti ad alto rischio di recidiva (es. pazienti immunocompromessi o con altre gravi patologie concomitanti),
 - trattamento delle CDI ricorrenti

non rappresentano le popolazioni studiate e quindi non consentono di trattare i pazienti di gravità lieve moderata e a basso rischio di recidive che hanno dimostrato vantaggi negli studi

- § le LG, i documenti di HTA e le autorità regolatorie dei vari paesi dopo aver analizzato gli studi disponibili hanno assunto posizioni discordanti rispetto al ruolo in terapia di questo farmaco auspicando studi ulteriori per valutarne efficacia e sicurezza

esprime parere non favorevole all'inserimento di fidaxomicina in PTR finché non saranno disponibili ulteriori studi che consentano di definirne l'efficacia e sicurezza nelle categorie di pazienti che dal punto di vista teorico potrebbero maggiormente beneficiare della disponibilità di un nuovo farmaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Documento di indirizzo. Prevenzione e controllo delle infezioni da Clostridium difficile. GIIO, vol. 16, n. 1, Gennaio-Marzo 2009.
2. Cohen SH et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:431-55.
3. 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; 15:1067-79.
4. Surawicz CM et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am J Gastroenterol 2013; 108:478-98.
5. Health Protection Agency. Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection. Maggio 2013. http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1317139166803 [accesso: ottobre 2013]
6. Dificlir®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: ottobre 2013]
7. Louie TJ et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2011;364:422-31.
8. 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. Lancet Infect Dis 2012; 12: 281-9.
9. Dificlir. Assessment report. EMA/857570/2011. 22 September 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf [accesso: ottobre 2013]
10. Dificid™ (fidaxomicin tablets) for the treatment of Clostridium difficile infection (CDI), also known as Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD), and for reducing the risk of recurrence when used for treatment of initial CDI. NDA 201699. Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document. April 5, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM249354.pdf> [accesso: ottobre 2013]
11. Nelson RL et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub4.
12. Venuto C et al. Alternative therapies for Clostridium difficile infections. Pharmacotherapy 2010; 30:1266-78.
13. Whitman CB, Czosnowski QA. Fidaxomicin for the Treatment of Clostridium difficile Infections. Ann Pharmacother 2012;46:219-28.
14. Drekonja DM et al. Comparative Effectiveness of Clostridium difficile Treatments. A Systematic Review. Ann Intern Med. 2011;155:839-847.
15. Clostridium difficile infection: fidaxomicin. NICE Evidence summary: new medicine. Published 13 July 2012. <http://publications.nice.org.uk/clostridium-difficile-infection-fidaxomicin-esnm1>
16. All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Recommendation – 3712: Fidaxomicin (Dificlir®)200 mg tablets November 2012. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/847;jsessionid=3a7007c9022e426205fbd49e7c9b> [accesso: ottobre 2013]
17. FIDAXOMICIN (Dificid – Optimer Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Clostridium difficile Infection in Adults. FINAL CDEC RECOMMENDATION. December 19, 2012. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Dificid_December_21_12.pdf [accesso: ottobre 2013]
18. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 28 agosto 2013. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano Dificlir (Determina n. 760/2013). Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 219 del 18 settembre 2013.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Allegato 1. Evidenze disponibili per l'indicazione valutata

Nome	Fidaxomicina
Documenti registrativi	EPAR EMA
Pubmed*	2 RCT
Cochrane Library	4 RS, di cui una Cochrane

* Stringa utilizzata per la ricerca nella banca dati PubMed: keyword: "lipiarmycin" [Supplementary Concept] or "methyl 2-O-methyl-4-O-homodichloroorsellinate-beta-rhamnoside" [Supplementary Concept]

nella Cochrane Library: fidaxomicin

NB: si riportano solo i risultati pertinenti alla valutazione oggetto del presente documento

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tablelle delle evidenze

Fidaxomicina – Principali studi

	OPT-80-003 ⁷ (N= 629 pz)	OPT-80-004 ⁸ (N= 535 pz)
	RCT doppio cieco, multicentrico [USA (52 centri); Canada (15 centri)] di non inferiorità (margine: -10%)	RCT doppio cieco, multicentrico [USA e Canada (41 centri), Europa (45 centri, di cui 2 in Italia)], di non inferiorità (margine: -10%)
	Criteri di inclusione: età • 16 aa.*; diagnosi di CDI [§] . I pz potevano aver ricevuto fino a 4 dosi di metronidazolo o vancomicina nelle 24 h precedenti la randomizz. ma nessun altro tratt.to potenzialmente attivo nella CDI. Criteri di esclusione: CDI fulminante o potenzialmente letale, megacolon tossico, storia di colite ulcerosa o morbo di Crohn, più di una recidiva di CDI nei 3 mesi precedenti l'inizio dello studio.	
P	Età (media): 61,6 aa. F: 56% N. medio episodi/die feci non formate: 8,2 ± 4,8 % pz ricoverati: 59,4% % mancata risposta a metronidazolo: 5% % pz trattati per CDI nelle 24 h precedenti: 39,1% % pz con precedente episodio di CDI: 17,1% % pz con ceppo BI/NAP1/027 : 38,1%	Età (media): 63,4 aa. F: 60,9% N. medio episodi/die feci non formate: 7,5 ± 4,4 % pz ricoverati: 68,2% % pz con infezione grave: 24,4% % pz trattati per CDI nelle 24 h precedenti: 38,3% % pz con precedente episodio di CDI: 14,9% % pz con ceppo BI/NAP1/027 : 33,2% Uso concomitante di antibiotici - in qualunque momento (gg. 1-40): 29,9% - durante il trattamento (gg. 1-10): 18,9% - durante il follow up (gg. 11-40): 24%
I	Fidaxomicina 200 mg BID (N=302; mITT: 287 pz)	Fidaxomicina 200 mg BID (N=270; mITT: 252 pz)
C	Vancomicina 125 mg q 6 h (N=327; mITT: 309 pz)	Vancomicina 125 mg q 6 h (N=265; mITT: 257 pz)
O	1rio: % guarigioni cliniche al termine del trattamento (popolazione mITT** e per protocol**) 2rio: % di recidive e % guarigioni globali al termine del follow up (popolazione mITT e per protocol)	
T	Trattamento: 10 gg. + Follow up: 28 gg.	

* 18 aa. per i Centri della Germania che hanno partecipato allo studio OPT-80-004

[§] La diagnosi di CDAD veniva effettuata sulla base dei seguenti criteri: presenza di diarrea (definita come cambiamento delle abitudini intestinali con >3 evacuazioni di feci non formate nelle 24 h precedenti la randomizz.) + riscontro nel campione di feci prelevate nelle 48 h precedenti la randomizzazione di positività per la tossina A o B di C. difficile o per entrambe

** **popolazione mITT:** tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di farmaco; **popolazione per protocol:** pazienti della mITT trattati per almeno 3 gg. (nel caso di fallimento) o 8 gg. (in caso di guarigione clinica), con adesione alla terapia documentata e sottoposti a valutazione al termine del trattamento

Studi OPT-80-003 e OPT-80-004 – Risultati: esito primario: fidaxomicina non inferiore a vancomicina [limite inferiore dell'IC 95% è maggiore di -10% (margine prestabilito di non inferiorità)]

	OPT-80-003		OPT-80-004		Pooled analysis [#]	
	Fidaxomicina	Vancomicina	Fidaxomicina	Vancomicina	Fidaxomicina	Vancomicina
% guarigioni cliniche						
mITT	88,2	85,8	87,7	86,8	87,9	86,2
• fidaxo vs vanco [95% CI]	2,4 [-3,1 a +7,8]		0,9 [-4,9 a +6,7]		1,7 [-1,8 a +5,3]	
Per protocol	92,1	89,8	91,7	90,6	91,9	90,2
• fidaxo vs vanco [95% CI]	2,3 [-2,6 a +7,1]		1,0 [-4,3 a +6,3]		1,7 [-1,8 a +5,3]	

[#]dossier EMA

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Studi OPT-80-003 e OPT-80-004 – Risultati: esiti secondari

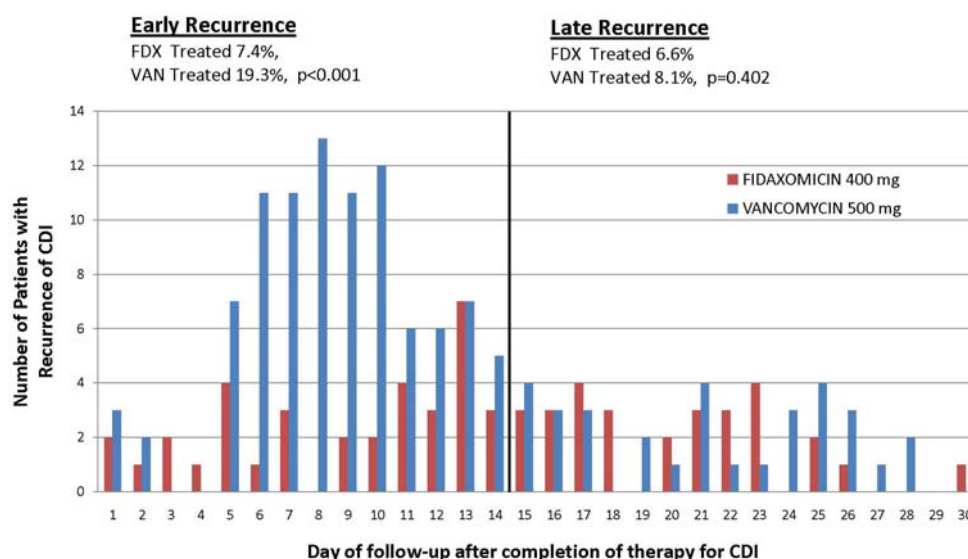
	OPT-80-003		OPT-80-004		Pooled analysis [#]	
	Fidaxomicina	Vancomicina	Fidaxomicina	Vancomicina	Fidaxomicina	Vancomicina
% recidive						
mITT	15,4	25,3	12,7	26,9	14,14	26,02
• fidaxo vs vanco [95% CI]	-9,9 [-16,16 a -2,9]		-14,2 [-21,4 a -6,8]		-11,89 [-16,83 a -6,84]	
Per protocol	13,3	24,0	12,8	25,3	13,04	24,57
• fidaxo vs vanco [95% CI]	-10,7 [-17,9 a -3,3]		-12,5 [-20,3 a -4,4]		-11,52 [-16,83 a -6,09]	
% guarigioni globali						
mITT	74,6	64,1	76,6	63,4	75,51	63,78
• fidaxo vs vanco [95% CI]	+10,5 [+3,1 a +17,7]		+13,2 [+5,2 a +20,9]		+11,73 [+6,32 a 17,04]	
Per protocol	77,7	67,1	79,6	65,5	78,59	66,41
• fidaxo vs vanco [95% CI]	+10,6 [+3,1 a +17,9]		+14,1 [+5,9 a +22,1]		+12,18 [+6,66 a +17,59]	
Tempo mediano alla risoluzione della diarrea (h)	---		---		75 h	81 h
• fidaxo vs vanco					-6 h	

[#]dossier EMA

In rosso sono riportate le differenze statisticamente significative

Tasso di recidive per settimana – Fidaxomicina vs vancomicina: pooled analysis (dossier EMA)⁹

Recurrence rate with FDX=13.5%, with VAN 25.8% (p<0.001) within 4 weeks of completing therapy



Nelle prime 2 sett. dal completamento del trattamento, il 7,4% dei pazienti trattati con fidaxomicina ha una recidiva vs 19,3% con vancomicinaV. La differenza è statisticamente significativa (p<0,001).

Nelle successive 2 settimane, non ci sono differenze statisticamente significative tra i 2 farmaci nella percentuale di recidive (6,6% con fidaxomicina e 8,1% con vancomicina).

Secondo il CHMP dell'EMA questi risultati indicano che fidaxomicina riduce il rischio di ricadute precoci; mentre la percentuale di recidive tardive (probabili re-infezioni) è simile alla vancomicina.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Studio OPT-80-003 – tasso di recidive: analisi per sottogruppi

Table 3. Rates of Recurrence of *C. difficile* Infection, According to Subgroups, in the Modified Intention-to-Treat and Per-Protocol Populations.

Subgroup	Modified Intention-to-Treat Population			Per-Protocol Population		
	Fidaxomicin no./total no. (%)	Vancomycin no./total no. (%)	P Value	Fidaxomicin no./total no. (%)	Vancomycin no./total no. (%)	P Value
Age						
<65 yr	19/150 (12.7)	27/134 (20.1)	0.09	12/126 (9.5)	22/118 (18.6)	0.04
≥65 yr	20/103 (19.4)	40/131 (30.5)	0.05	16/85 (18.8)	31/103 (30.1)	0.08
Hospital status						
Inpatient	24/136 (17.6)	40/146 (27.4)	0.05	19/106 (17.9)	29/111 (26.1)	0.15
Outpatient	15/117 (12.8)	27/119 (22.7)	0.05	9/105 (8.6)	24/110 (21.8)	0.007
Previous episode of <i>C. difficile</i> infection						
No	30/211 (14.2)	52/217 (24.0)	0.01	22/175 (12.6)	41/183 (22.4)	0.02
Yes	9/42 (21.4)	15/48 (31.2)	0.30	6/36 (16.7)	12/38 (31.6)	0.14
Treatment for current episode of <i>C. difficile</i> infection in previous 24 hr						
Yes	16/88 (18.2)	25/97 (25.8)	0.22	13/73 (17.8)	19/81 (23.5)	0.39
No	23/165 (13.9)	42/168 (25.0)	0.01	15/138 (10.9)	34/140 (24.3)	0.003
Severity of disease at baseline						
Mild	7/59 (11.9)	20/68 (29.4)	0.02	4/44 (9.1)	13/55 (23.6)	0.06
Moderate	20/102 (19.6)	18/88 (20.5)	0.89	15/90 (16.7)	18/71 (25.4)	0.18
Severe	12/92 (13.0)	29/109 (26.6)	0.02	9/77 (11.7)	22/95 (23.2)	0.05
Strain type						
NAP1/BI/027	16/59 (27.1)	14/67 (20.9)	0.42	11/45 (24.4)	13/55 (23.6)	0.93
Non-NAP1/BI/027	12/117 (10.3)	34/121 (28.1)	<0.001	8/103 (7.8)	27/106 (25.5)	<0.001
Concomitant systemic antimicrobial therapy						
Yes	14/81 (17.3)	25/90 (27.8)	0.10	8/56 (14.3)	20/65 (30.8)	0.03
No	25/172 (14.5)	42/175 (24.0)	0.03	20/155 (12.9)	33/156 (21.2)	0.05

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Studio OPT-80-004 – tasso di recidive: analisi per sottogruppi

	All patients	Fidaxomicin (n=221)	Vancomycin (n=223)	p value*
Age				
<65 years	42/215 (19.5%)	12/100 (12.0%)	30/115 (26.1%)	NA
≥65 years	46/229 (20.1%)	16/121 (13.2%)	30/108 (27.8%)	NA
p value	0.884
Inpatient status				
Inpatient	55/293 (18.8%)	19/150 (12.7%)	36/143 (25.2%)	NA
Outpatient	33/151 (21.9%)	9/71 (12.7%)	24/80 (30.0%)	NA
p value	0.440
Previous <i>C difficile</i> infection				
None	70/375 (18.7%)	21/184 (11.4%)	49/191 (25.7%)	0.0004
One	18/69 (26.1%)	7/37 (18.9%)	11/32 (34.4%)	0.145
p value	0.155
Severity†				
Not severe	70/353 (19.8%)	24/173 (13.9%)	46/180 (25.6%)	NA
Severe	18/91 (19.8%)	4/48 (8.3%)	14/43 (32.6%)	NA
p value	0.992
Strain‡				
Non-BI/027	40/226 (17.7%)	11/120 (9.2%)	29/106 (27.4%)	0.0003
BI/027	31/104 (29.8%)	12/54 (22.2%)	19/50 (38.0%)	0.079
p value	0.013
Concomitant antibiotics§				
No	63/315 (20.0%)	15/147 (10.2%)	48/168 (28.6%)	NA
Yes	25/129 (19.4%)	13/74 (17.6%)	12/55 (21.8%)	NA
p value	0.882
Region				
Europe	27/171 (15.8%)	8/89 (9.0%)	19/82 (23.2%)	0.008
USA and Canada	61/273 (22.3%)	20/132 (15.2%)	41/141 (29.1%)	0.041
p value	0.092

Data are n/N (%). For variables with evidence of heterogeneity ($p \leq 0.1$), the difference in cure rates between fidaxomicin and vancomycin within each subgroup was tested for significance. NA—not applicable. * $p < 0.05$ was significant for comparison of treatment groups. †Met any one or more of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases criteria: $>15\,000$ white blood cells per μL , serum creatinine concentration >1.5 mg/dL, or body temperature $>38.5^\circ\text{C}$. ‡Only some patients in each group had *Clostridium difficile* isolates typed (fidaxomicin 196 patients, vancomycin 181, total 377). §During treatment or follow-up period, or both (days 1–40).

Table 4: Recurrence rates by subgroup and treatment group in the modified intention-to-treat population