



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

FIDAXOMICINE

(Dificid – Optimer Pharmaceuticals Canada Inc.)

Indication : infection à *Clostridium difficile* chez les adultes

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire la fidaxomicine au prix proposé.

Motifs de la recommandation

1. Les résultats de deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ont démontré que l'efficacité de la fidaxomicine était semblable à celle de la vancomycine pour la guérison clinique de l'infection à *Clostridium difficile*. Toutefois, aux doses recommandées, la fidaxomicine (200 mg deux fois par jour pendant 10 jours; 2 200 \$) est plus coûteuse que la vancomycine (125 mg à 500 mg quatre fois par jour pendant 7 à 10 jours; 158 \$ à 900 \$).
2. La fidaxomicine a été supérieure à la vancomycine en ce qui a trait à la récurrence clinique et au maintien de la guérison pendant une période de quatre semaines, mais en raison de limites concernant les estimations des récurrences subséquentes, la rentabilité de la fidaxomicine est incertaine. En se fondant sur des estimations plus prudentes des effets de la fidaxomicine après la première récurrence, on obtient un coût différentiel pour la fidaxomicine par rapport à la vancomycine de plus de 90 000 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY).

Remarque

Après avoir examiné les données probantes cliniques, le Comité a fait remarquer que si le prix était réduit, il y aurait plus de chances que la recommandation soit « inscription » ou « inscription avec critères cliniques et/ou sous certaines conditions ».

Contexte

La fidaxomicine est approuvée par Santé Canada pour le traitement de l'infection à *Clostridium difficile* (*C. difficile*) chez les adultes (personnes de 18 ans et plus). La fidaxomicine est un antibiotique macrocyclique bactéricide à spectre étroit. Elle est présentée en comprimés pelliculés à 200 mg et la dose recommandée par Santé Canada est de 200 mg (1 comprimé) par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours, avec ou sans nourriture.

Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) a accepté, à la demande du fabricant, de procéder à une évaluation prioritaire du médicament.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR à double insu sur la fidaxomicine, une critique de l'évaluation pharmaco-économique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations des deux groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- Selon les groupes de patients, l'efficacité des antibiotiques pour le traitement de l'infection à *C. difficile*, tels que le métronidazole et la vancomycine, est limitée et les antibiotiques à large spectre peuvent accroître le risque de réinfection et prolonger la souffrance.
- Les groupes de patients ont fait remarquer que plus l'infection à *C. difficile* dure longtemps, plus le fardeau est lourd pour les fournisseurs de soins. Si elle n'est pas guérie, l'infection risque davantage d'être transmise aux fournisseurs de soins, aux membres de la famille ou à d'autres personnes en milieu institutionnel.
- Les groupes de patients s'attendent à ce que la fidaxomicine réduise la durée du traitement, améliore la qualité de vie et réduise l'anxiété causée par les visites à l'hôpital chez le patient.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur deux ECR de non-infériorité à double insu d'une durée de 40 jours (étude 003 [N = 629] et étude 004 [N = 535]) ayant comparé la fidaxomicine à la vancomycine pour le traitement d'adultes présentant une infection à *C. difficile* symptomatique (troubles du transit intestinal, soit plus de trois selles non moulées dans les 24 heures précédant la randomisation et présence dans les fèces de la toxine A ou B de *C. difficile*).

Au cours des deux essais, les patients ont été randomisés (après avoir été stratifiés selon qu'ils avaient présenté un seul épisode antérieur ou aucun épisode au cours des trois derniers mois) pour recevoir par voie orale pendant 10 jours soit 200 mg de fidaxomicine toutes les 12 heures et un placebo entre les doses de fidaxomicine, soit 125 mg de vancomycine (sous forme de capsules) toutes les 6 heures. On a suivi les patients pendant quatre semaines supplémentaires pour rechercher les récurrences de l'infection à *C. difficile* et les effets indésirables du traitement. Moins de 10 % de sujets se sont retirés des essais avant la visite du 40^e jour et il n'y a pas eu de différences remarquables entre les groupes traités par la fidaxomicine et ceux traités par la vancomycine pour ce qui est de la fréquence des retraits prématurés des essais.

Les limites des deux essais comprennent l'absence de comparaison directe entre la fidaxomicine et le métronidazole pour le traitement de l'infection à *C. difficile* légère ou modérée. Le critère de guérison clinique des deux essais n'a pas été validé et ne correspondait pas aux définitions du traitement de l'infection à *C. difficile* utilisées en pratique clinique canadienne. En outre, la définition de la gravité de la maladie différait de celle des lignes directrices cliniques, bien qu'on ne sache pas trop comment cela pourrait avoir influé sur les conclusions. Une certaine incertitude entoure les conclusions sur l'efficacité de la fidaxomicine pour la prévention de la récurrence de l'infection à *C. difficile*, car le taux de récurrence était un critère d'évaluation secondaire et la durée du suivi après la fin du traitement au cours des essais était probablement le délai minimum de survenue des récurrences. Ne pouvaient participer aux essais

les patients qui présentaient une infection grave et compliquée, ceux qui souffraient d'une maladie intestinale inflammatoire et ceux qui devaient continuer de prendre d'autres antibiotiques pendant plus de 7 jours.

On n'a par ailleurs pas de données sur l'utilisation de la fidaxomicine chez les patients qui ont présenté de multiples récurrences de l'infection à *C. difficile*.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : mortalité, disparition des symptômes, récurrence, ensemble des effets indésirables, effets indésirables graves et retrait en raison des effets indésirables.

Le taux de guérison clinique était le principal critère d'évaluation des deux essais. On parlait de guérison clinique si le patient ne présentait pas plus de trois selles non moulées par jour pendant 2 jours consécutifs, s'il se sentait bien avant l'arrêt du traitement par le médicament à l'étude et s'il n'avait plus besoin de recevoir de traitement contre l'infection à *C. difficile* à compter du deuxième jour après la fin de la prise du médicament à l'étude. On a utilisé un plan visant à démontrer la non-infériorité afin d'évaluer l'efficacité de la fidaxomicine par rapport à celle de la vancomycine pour la guérison clinique; la marge de non-infériorité était de -10 %. Si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) de 95 % était supérieure à 0, la fidaxomicine pouvait être considérée supérieure à la vancomycine. On parlait de guérison globale si la diarrhée disparaissait (soit guérison clinique) et s'il n'y avait pas de récurrence.

Ni l'une ni l'autre des études ne permettait de comparer la fidaxomicine à la vancomycine des points de vue de la mortalité, de la colectomie d'urgence ou des complications associées à l'infection à *C. difficile*; les résultats pour ces paramètres ont toutefois été présentés sous forme de données sur l'innocuité. On a par ailleurs calculé le nombre de patients ayant présenté les complications suivantes au cours des études : mégacôlon toxique, choc septique et perforation intestinale. Les résultats sur la disparition des symptômes comprenaient les données suivantes : pourcentage des patients chez qui le traitement produisait une guérison ou un échec clinique, délai de disparition des symptômes et récurrence de la colite à *C. difficile*. La qualité de vie n'a été évaluée au cours de ni l'une ni l'autre des études retenues.

Résultats

Efficacité

- Pendant les 40 jours de l'étude 003, 6,5 % des patients traités par la vancomycine et 5,3 % de ceux traités par la fidaxomicine sont morts. Au cours de l'étude 004, 6,5 % des patients traités par la vancomycine et 7,6 % de ceux traités par la fidaxomicine sont morts. Les principales causes de décès dans les deux groupes ont été les suivantes : septicémie/choc septique, événements cardiovasculaires et cancer.
- Il n'y a pas eu de différence entre la fidaxomicine et la vancomycine pour ce qui est de la proportion des patients chez qui il y avait une guérison clinique après 10 jours de traitement. Dans la population per protocole, le pourcentage de différence (fidaxomicine moins vancomycine) a été de 2,3 % (IC de 95 % de -2,6 à 7,1) au cours de l'étude 003 et de 1,0 % (IC de 95 % de -4,3 à 6,3) au cours de l'étude 004. Les résultats ont été semblables dans

les populations en intention de traiter modifiées. La non-infériorité a été démontrée au cours des deux études selon des critères déterminés au préalable.

- La fidaxomicine a été supérieure à la vancomycine selon l'analyse secondaire portant sur la récurrence de l'infection à *C. difficile* : le pourcentage de différence a été de -10,7 % (IC de 95 % de -17,9 à -3,3) dans la population per protocole de l'étude 003 et de -12,5 % (IC de 95 % de -20,3 à -4,4) dans la population per protocole de l'étude 004; les résultats ont été semblables dans les populations en intention de traiter modifiées.
- Au cours des deux études, la proportion des patients chez qui la guérison était globale (soutenue) a été plus grande dans le groupe traité par la fidaxomicine que dans celui traité par la vancomycine pendant la période de suivi de 28 jours, indépendamment de la population d'analyse utilisée.
- Il n'y a pas eu de différence entre les groupes traités par la fidaxomicine et ceux traités par la vancomycine pour ce qui est du délai médian de disparition de la diarrhée.
- Le délai de récurrence de la colite à *C. difficile* a été significativement plus long avec la fidaxomicine qu'avec la vancomycine.
- Les analyses de sous-groupes n'ont pas fait ressortir de différence marquée entre les groupes traités pour ce qui est des taux de guérison clinique, mais en ce qui concerne les récurrences et les taux de guérison globale, il y avait un avantage statistiquement significatif chez les patients traités par la fidaxomicine qui étaient âgés et chez qui la souche responsable n'était pas NAP1/BI/027.
- Parmi les patients recevant un antibiotique systémique concomitant et les patients atteints de cancer, les taux de récurrence avaient tendance à favoriser la fidaxomicine; toutefois, la différence entre les traitements n'a été statistiquement significative qu'au cours de l'étude 004 chez les patients recevant un antibiotique systémique concomitant et les patients atteints de cancer et, au cours de l'étude 003, chez les patients atteints de cancer de la population per protocole, mais pas chez ceux de la population en intention de traiter modifiée (l'étude 004 ne donne pas les résultats des tests de signification dans ce sous-groupe).
- Chez les patients qui avaient déjà présenté une infection à *C. difficile* ou chez qui la souche responsable était NAP1/BI/027, la fidaxomicine n'a pas été supérieure à la vancomycine pour ce qui est du taux de récurrence ou de la guérison globale.
- La colectomie d'urgence et les complications associées à l'infection à *C. difficile* ont été relativement rares au cours des deux études, leur fréquence ayant été de moins de 1 % dans les populations à l'étude.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Des effets indésirables graves sont survenus chez environ le quart des patients des deux groupes traités au cours des deux études (de 22,3 % à 24,1 % des patients traités par la vancomycine et de 25,0 % à 26,5 % des patients traités par la fidaxomicine). Chez les patients traités par la fidaxomicine, il y a eu davantage de cas de troubles sanguins (notamment la neutropénie et la leucopénie), de troubles vasculaires et d'effets indésirables liés à la détermination de la classe de système d'organe (augmentation de l'uricémie et réduction du nombre de lymphocytes), ainsi que d'hyponatrémie, d'hypophosphatémie et d'hyperkaliémie.
- La fréquence des effets indésirables a été semblable dans tous les groupes, mais elle a été plus grande au cours de l'étude 004 (68,1 % avec la vancomycine et 70,5 % avec la fidaxomicine) qu'au cours de l'étude 003 (60,4 % avec la vancomycine et 62,3 % avec la fidaxomicine). Dans

les deux groupes, les effets indésirables les plus fréquents ont été les nausées, l'hypokaliémie, les vomissements, les douleurs abdominales et les maux de tête.

- Moins de 10 % des patients des deux groupes traités se sont retirés des études 003 et 004 en raison d'effets indésirables.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité, dont l'horizon était d'un an, comparant la fidaxomicine à la vancomycine chez les patients présentant une première infection à *C. difficile* ou une première récurrence de l'infection à *C. difficile*. Selon cette analyse, les patients pouvaient présenter jusqu'à trois autres récurrences exigeant un traitement pendant l'année; toutefois, les patients ne pouvaient recevoir la fidaxomicine que pour le traitement de l'infection à *C. difficile* initiale et de la première récurrence, la vancomycine étant administrée contre les récurrences subséquentes. Les données sur la guérison clinique, les taux de première récurrence et le délai de disparition de la diarrhée venaient des études cliniques 003 et 004. Les données sur la qualité de vie venaient d'entrevues menées auprès de médecins et de publications spécialisées. Selon le fabricant, la fidaxomicine est associée à un coût par QALY de 50 260 \$ par rapport à la vancomycine.

Selon le PCEM, l'analyse du fabricant comporte un certain nombre de lacunes :

- Les estimations de la rentabilité étaient extrêmement sensibles aux paramètres d'entrée estimant les taux de récurrence. L'efficacité différentielle a été légère (0,011 QALY selon l'hypothèse de base). Par conséquent, tout changement du risque relatif de récurrence ou des coûts totaux était amplifié par la division par les petits avantages. Si, en situation réelle, les taux de récurrence chez les patients traités par la fidaxomicine ne sont que même très légèrement plus élevés que l'estimation utilisée dans le modèle, le rapport coût-efficacité différentiel pourrait être considérablement plus élevé que celui donné par le fabricant.
- Il n'y a pas de données probantes cliniques qui corroborent l'hypothèse selon laquelle la fidaxomicine, par rapport à la vancomycine, maintient la réduction des taux de récurrence au-delà de la première récurrence.
- Le métronidazole n'a pas été utilisé comme comparateur, bien que selon les lignes directrices de pratique clinique, il soit considéré comme le traitement habituel de l'infection à *C. difficile* légère ou modérée.

Selon de nouvelles analyses du PCEM, si on se fonde sur des estimations plus prudentes des effets de la fidaxomicine après la première récurrence, on obtient un coût différentiel par QALY pour la fidaxomicine par rapport à la vancomycine de plus de 90 000 \$.

Aux doses recommandées, la fidaxomicine (200 mg deux fois par jour pendant 10 jours; 2 200 \$) est plus coûteuse que la vancomycine (125 mg à 500 mg quatre fois par jour pendant 7 à 10 jours; 158 \$ à 900 \$) et que le métronidazole (250 mg quatre fois par jour ou 500 mg trois fois par jour pendant 10 à 14 jours; de 2 \$ à 30 \$).

Lacunes des données probantes

Le Comité a signalé qu'on n'avait pas de données probantes sur l'innocuité et l'efficacité de la fidaxomicine pour le traitement des patients suivants :

- patients ayant présenté de multiples récurrences de l'infection à *C. difficile*
- patients présentant une infection à *C. difficile* grave et compliquée

- patients présentant une maladie intestinale inflammatoire sous-jacente et une infection à *C. difficile*.

Autres sujets de discussion

Le Comité a fait les observations suivantes :

- La fidaxomicine n'a pas d'avantage sur la vancomycine pour ce qui est de la récurrence causée par la souche NAP1/BI/027, laquelle est actuellement associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité au Canada.
- La fidaxomicine n'a pas été comparée au métronidazole, médicament couramment administré en première intention pour le traitement de l'infection à *C. difficile* légère ou modérée.
- La durée du suivi post-thérapeutique (28 jours) est une limite des études, car elle correspond probablement au délai minimum de survenue des récurrences.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^{re} Julia Lowe, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani.

Réunion du 21 novembre 2012

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*. La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.