

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*

*Informe de evaluación de medicamentos y
recomendaciones de uso*

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

*Informe de evaluación de medicamentos y
recomendaciones de uso*

Fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Sevilla, marzo de 2014

2013

INFORME_10

Fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*

Informe de evaluación de medicamentos y recomendaciones de uso

*M.ª del Mar Láinez-Sánchez, M.ª Victoria Mingorance-Ballesteros, Carmen Suárez-Alemán,
Antonio Doblás-Delgado, Lucrecia García-Martínez, Salvador López-Cárdenas,
M.ª Concepción Mediavilla-Gradolph, Julia Praena-Segovia*

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCÍA

ANDALUCÍA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración del informe de evaluación y recomendaciones de uso de fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*..

Fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*. Informe de evaluación de medicamentos y recomendaciones de uso / Grupo de trabajo para la elaboración del informe de evaluación y recomendaciones de uso de fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*.. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2014.

67 p. 21 x 29,7 cm

ISBN 978-84-15600-55-8

1. Enterocolitis pseudomembranosa / farmacoterapia
2. Agentes antibacterianos / uso terapéutico 3. Diarrea / farmacoterapia I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

El presente documento es constituido por **la evaluación y recomendaciones de uso de fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*.**

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-55-8

Cita sugerida: Láinez-Sánchez MM, Mingorance-Ballesteros MV, Suárez-Alemán C, Doblas-Delgado A, García-Martínez L, López-Cárdenas S, et al. y Grupo de trabajo para la elaboración del informe de evaluación y recomendaciones de uso de fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2014.

Autoría y colaboraciones

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración del informe de evaluación y recomendaciones de uso de fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*.

Grupo elaborador

Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. AETSA

M.^a del Mar Láinez-Sánchez. *Licenciada en Medicina. Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME).*

M.^a Victoria Mingorance-Ballesteros. *Licenciada en Documentación. Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME).*

Carmen Suárez-Alemán. *Coordinadora científica de CADIME. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Asesores clínicos (por orden alfabético)

Antonio Doblas-Delgado. *FEA Medicina Interna. Hospital de Alta Resolución Valle del Guadiato.*

Lucrecia García-Martínez. *FEA Farmacia Hospital. Hospital Reina Sofía.*

Salvador López-Cárdenas. *FEA Medicina Interna. Hospital de Jerez de la Frontera.*

M.^a Concepción Mediavilla-Gradolph. *FEA Microbiología. Hospital Regional de Málaga.*

Julia Praena-Segovia. *FEA Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío.*

Revisor externo

José Miguel Cisneros-Herreros. *Jefe de Sección de la Unidad Clínica Intercentros de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Virgen del Rocío y Virgen Macarena. Director del Programa PIRASOA (Programa Integral de prevención y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos).*

Coordinación

Carmen Suárez-Alemán. *Coordinadora científica de CADIME. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Dirección

Teresa Molina-López. *Directora de la AETSA.*

Fecha finalización: noviembre 2013

Contribuciones de autoría

TML y CSA han intervenido en la planificación, desarrollo y supervisión del proyecto.

CSA ha realizado la coordinación técnica del proyecto.

MLS, CSA, ADD, LGM, SLC, CMG y JPS han intervenido en la detección de las áreas de incertidumbre y la delimitación de las preguntas clínicas sobre selección del tratamiento antibiótico de la infección por *Clostridium difficile*.

MMB y MLS han realizado la búsqueda bibliográfica de la literatura.

MLS, LGM y MSA han realizado la selección de artículos, síntesis, análisis e interpretación de los resultados, las tablas de evidencia y la redacción del documento.

JMCH y todos los autores han revisado y aprobado el documento.

Conflicto de interés

Todos los miembros del Grupo de Trabajo han realizado una declaración de intereses que se explicita en el Anexo D.

ADD ha declarado haber recibido financiación por la empresa farmacéutica Menarini para inscripción en el Máster de Enfermedades Cardiovasculares y por la empresa farmacéutica MSD para inscripción en el Máster de Enfermedades Infecciosas. Asimismo, ha declarado haber recibido honorarios de las siguientes empresas farmacéuticas por su participación en actividades formativas y/o ponencias: Sanofi, Novo Nordisk, Menarini, Boehringer, Lilly y Astellas.

CMG ha declarado haber recibido honorarios de la empresa farmacéutica Astellas por su participación en conferencias.

JMCH ha declarado haber recibido honorarios de la empresa farmacéutica Novartis por su participación en la evaluación de ceftarolina. Asimismo, ha declarado haber recibido honorarios de las siguientes empresas farmacéuticas por su participación en conferencias: Astellas, Novartis, Pfizer y MSD. Por último, ha declarado haber recibido soporte financiero para la realización de numerosos ensayos clínicos llevados a cabo en su Unidad (a través de la Fundación FISEVI).

JPS ha declarado haber recibido soporte financiero para trabajos de investigación, así como financiación por la empresa farmacéutica MSD para la inscripción en el Máster de Enfermedades Infecciosas.

LGM ha declarado haber recibido remuneración en bienes (viajes) sin haber realizado un trabajo científico a cambio por la empresa farmacéutica Astellas.

SLC ha declarado haber recibido honorarios de la empresa farmacéutica MSD por su participación en seminarios. Asimismo ha declarado haber recibido financiación de la empresa farmacéutica MSD para la inscripción en el Máster de Enfermedades Infecciosas.

El resto de los miembros del grupo de trabajo no ha declarado tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de tablas	8
Listado de abreviaturas.....	9
Resumen ejecutivo.....	10
Introducción.....	13
Descripción del medicamento	13
Características del medicamento	13
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	14
Justificación.....	18
Metodología del grupo de trabajo	19
Objetivos	20
Parte 1. Evaluación de la eficacia y seguridad comparadas	21
Metodología y fases de la elaboración	22
Búsqueda bibliográfica	22
Resultados	24
Resultados de la búsqueda bibliográfica	24
Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad.....	24
Resultados de eficacia	28
Resultados de seguridad.....	34
Discusión.....	36
Evaluación por otras agencias	37
Parte 2. Evaluación económica	38
Análisis de impacto presupuestario en el SSPA.....	39
Análisis de los informes de evaluación económica de Agencias de Evaluación	39
Análisis de impacto presupuestario.....	39
Impacto presupuestario para el sspa	42
Parte 3. Recomendaciones de uso adecuado de fidaxomicina en el tratamiento de la Infección por <i>Clostridium difficile</i>	43
Metodología y fases de la elaboración	44
Resultados	47

Referencias	55
Anexos	58
Anexo A. Estrategia documental	58
Anexo B: Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)*	60
Anexo C: Niveles de evidencia y grados de recomendación utilizados en las guías consultadas: SHEA-IDS (Society for Healthcare Epidemiology of America) y PHE (<i>Public Health England</i>)	61
Anexo D. Formulario de declaración de conflicto de intereses	62

Índice de tablas

Tabla 1. Infección por <i>C. difficile</i> : Tratamiento evaluado y alternativas terapéuticas.....	15
Tabla 2. Pregunta de investigación en formato PICO	22
Tabla 3. Resumen de las características de los estudios incluidos	27
Tabla 4. Características basales de los pacientes	28
Tabla 5. Resultados de la variable primaria: curación clínica.....	30
Tabla 6. Resultados de la variable secundaria: recurrencia.....	30
Tabla 7. Resultados de la variable secundaria: curación global	31
Tabla 8. Resultados por tipo de cepa de los ensayos de (población ITTm).....	32
Tabla 9. Análisis multivariante de recurrencias: edad, grupo de tratamiento, antibióticos concomitantes y tipo de cepas (población PP s*).....	33
Tabla 10. Efectos adversos de FDX vs. VA en ICD	34
Tabla 11. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente al comparador/es ..	40
Tabla 12. Coste Eficacia Incremental (CEI).....	41
Tabla 13. Coste de eficacia incremental en subgrupos de interés.....	41
Tabla 14. Estimación del impacto económico en el SSPA	42
Tabla 15. Regla de predicción clínica para la infección por <i>C. difficile</i> recurrente	48

Listado de abreviaturas

BI: cepa NAP1/BI/027

FDX: Fidaxomicina

ICD: Infección por *Clostridium difficile*

VA: Vancomicina

ME: Metronidazol

Resumen ejecutivo

Fidaxomicina (FDX) es un nuevo antibiótico macrocíclico autorizado para el tratamiento de la infección por *C. difficile* (ICD) en adultos. Se trata de un antibiótico bactericida, con actividad frente a la toxina y muy selectivo frente a *C. difficile* (1,2).

En el tratamiento de la ICD la primera medida, siempre que sea posible, es la interrupción del antibiótico causante de la ICD, con el objetivo de restablecer la flora bacteriana normal del intestino. Se recomienda que la selección del antibiótico se base a la gravedad de la ICD (6-9)

- En un episodio inicial de ICD leve o moderada el antibiótico de elección es metronidazol; y, en los casos de ICD grave vancomicina.
- En la primera recurrencia se recomienda utilizar el mismo antibiótico que se haya empleado para tratar el episodio inicial, salvo en los casos en los que la recurrencia sea una ICD grave, en cuyo caso se utilizará vancomicina.
- Las siguientes recurrencias se tratan usando vancomicina en pautas descendentes.

Los objetivos de este informe son:

- Evaluar la eficacia de fidaxomicina frente a vancomicina y metronidazol, en pacientes adultos con ICD.
- Evaluar la seguridad de fidaxomicina frente a vancomicina y metronidazol, en pacientes adultos con ICD.
- Estimar el impacto presupuestario de la terapia con fidaxomicina para el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).
- Establecer recomendaciones basadas en la evidencia científica sobre la utilización de fidaxomicina en la terapia de la ICD.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* e *IDIS*. Asimismo, se realiza una búsqueda sistemática en los sitios web de las agencias de evaluaciones o internacionales de medicamentos.

La evaluación de la eficacia y seguridad de fidaxomicina se basa en dos ECA en fase III, con un diseño casi idéntico de no inferioridad, en los que se compara la eficacia y seguridad del tratamiento con fidaxomicina (400 mg/día) vs. vancomicina (500 mg/día), durante 10 días, en pacientes con ICD moderada/grave. En los dos estudios se excluyeron a los pacientes más graves: ICD fulminante o amenazante para la vida, megacolon tóxico, más de una recurrencia en los tres meses anteriores y enfermedad de Crohn (10,12).

La variable primaria de eficacia fue el grado de curación clínica al final del tratamiento; y las variables secundarias, la recurrencia de la infección en las cuatro semanas tras finalizar el tratamiento y la curación global. El análisis se hizo en las dos poblaciones de pacientes (ITTm y PP).

Los resultados de los dos ensayos mostraron la no inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina en la curación clínica y, la superioridad de fidaxomicina frente a vancomicina para reducir recurrencias ([FDX 15,4 % vs. VA 25,3 %, $p=0,005$] y [FDX 12,7 % vs. VA 26,9 %, $p<0,001$]) y en la curación global ([FDX 74,6 % vs. VA 64,1 %; $p=0,006$] y [FDX 76,6 % vs. VA 63,4 %; $p=0,001$]) en pacientes con ICD de leve a moderada, tras cuatro semanas de tratamiento.

No se dispone de experiencia de uso de fidaxomicina en pacientes con ICD grave, ya que estos pacientes no se incluyeron en los ensayos.

Los resultados de los diferentes subgrupos analizados, han mostrado que:

- En pacientes infectados con la cepa NAP1/BI/027, no se observaron diferencias significativas entre fidaxomicina y vancomicina en la curación clínica ni en el índice de recurrencias (FDX 27 % vs. VA 21 % y FDX 22 % vs. VA 38 % en ambos ensayos) (10,12).
- En pacientes con terapia antibiótica concomitante, fidaxomicina fue más eficaz que vancomicina en la curación clínica (FDX: 90,0 % vs. VA: 79,4 %) y en la prevención de recurrencias (FDX: 16,9 % vs. VA: 29,2 %) (13).
- En pacientes con un episodio anterior de ICD no se observaron diferencias en la curación clínica, aunque fidaxomicina fue superior en la prevención de la 2ª recurrencia (FDX: 19,7 % vs. VA: 35,).
- Fidaxomicina se asocia a un riesgo un 60 % menor de recurrencias tras ajustar la edad, tratamientos antibióticos concomitantes y cepas de *C. difficile* (15).
- fidaxomicina se asocia a menos recurrencias (OR: 0,37; IC 95 % 0,16 – 0,86; p=0,018) que vancomicina, en pacientes con cáncer (16).

La incidencia global de efectos adversos de fidaxomicina en los ECA fue del 11 %, sin que se detectaran grandes diferencias en el perfil de seguridad frente a vancomicina. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia fueron los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) (10,12).

En relación a la evaluación económica, diferentes agencias evaluadoras (CDEC y SMC) han señalado que el coste efectividad estimado es extremadamente sensible a la estimación de la tasa de recurrencia y recomiendan el uso de fidaxomicina en pacientes con una primera recurrencia a ICD y, sin embargo, no en pacientes con ICD grave (20,21).

Se ha estimado que el impacto presupuestario para el SSPA a un año, según diferentes escenarios podría alcanzar más de 600.000 € anuales si se sustituyese por fidaxomicina el 100 % de los tratamiento de ICD realizados con vancomicina y de 31.000 € y en el caso de que se sustituyese el 5 % de los pacientes tratados con vancomicina.

<p>Los criterios a tener en cuenta para seleccionar el tratamiento antibiótico en pacientes adultos con ICD, son tres:</p> <p>Riesgo de recurrencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ edad >65 años ▪ enfermedad subyacente grave (puntuación del índice de Horn* modificado de 3 ó 4) ▪ empleo de antibióticos adicionales tras la interrupción del tratamiento de la ICD <p>Gravedad de la recurrencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 o más deposiciones diarreicas al día, o ▪ fiebre superior a 38,5°C, o ▪ leucocitosis superior a 15.000/mm³ (no atribuible a otras causas), o ▪ creatinina mayor de 1,5 veces la previa al episodio de diarrea asociada a ICD <p>Repercusión clínica de la recurrencia: Persistencia de diarrea asociada a ICD pone en riesgo la salud del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ agravando su enfermedad de base y/o ▪ dificultando su tratamiento y/o ▪ prolongando su hospitalización 	D
<p>En pacientes con un episodio inicial de ICD con diarrea leve o moderada, que necesiten tratamiento antibiótico, se recomienda utilizar vancomicina a dosis de 125 mg/6h o metronidazol a dosis de 500 mg/8h, durante 10-14 días.</p>	A
<p>En pacientes con un episodio inicial de ICD con diarrea grave, se recomienda utilizar vancomicina como tratamiento de elección, a dosis de 125 mg/6h, durante 10-14 días.</p>	A
<p>En pacientes con una primera recurrencia de ICD se recomienda utilizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vancomicina como primera opción. ▪ Fidaxomicina en aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ○ riesgo de recurrencia ≥ 2; y ○ presencia de 1 o más criterios de gravedad de la recurrencia; y, ○ presencia de 1o más criterios que valoran la repercusión clínica de la recurrencia. 	D
<p>En pacientes con una segunda y posteriores recurrencias de ICD se recomienda utilizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fidaxomicina como tratamiento de elección en aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ○ riesgo de recurrencia ≥ 2 o presencia de 1 o más criterios de gravedad de la recurrencia; y, ○ presencia de 1 o más criterios de repercusión clínica de la recurrencia. 	D
<p>Fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave.</p>	D
<p>En pacientes con ICD, se recomienda interrumpir o revisar el empleo de tratamientos concomitantes con inhibidores de la bomba de protones.</p>	B

Introducción

Descripción del medicamento

Nombre genérico: Fidaxomicina (DCI).

Tipo de Novedad: Nuevo principio activo.

Grupo terapéutico. Denominación: Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales, antibióticos.

Código ATC: A07AA12.

Nombre comercial: Difclir®.

Laboratorio: Astellas Pharma Europe, B.V.

Vía de administración: Oral.

Fecha autorización EMA: 05/12/2011.

Fecha de autorización en España y procedimiento de registro: 22/02/2012, procedimiento centralizado.

Condiciones de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción médica. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto.

Fecha de comercialización: febrero, 2012.

Características del medicamento

Indicaciones clínicas aprobadas

Fidaxomicina está indicada para el tratamiento de la infección por *C. difficile* (ICD), también conocida como diarrea asociada a *C. difficile*, en adultos (1).

Posología, forma de administración

La dosis de fidaxomicina recomendada, en adultos y pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), es 200 mg (un comprimido), administrado dos veces al día (una vez cada 12 horas) durante 10 días. Por el momento no se ha establecido la seguridad y eficacia de fidaxomicina en menores de 18 años (1).

Condiciones especiales de uso

No se considera necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática; aunque debido a que los datos clínicos son limitados en estas poblaciones, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia hepática de moderada a grave (1).

Mecanismo de acción

Fidaxomicina es un antibiótico que pertenece al grupo de los antibacterianos macrocíclicos. Es bactericida e inhibe la síntesis de ARN a nivel de la ARN polimerasa bacteriana. Interfiere con la ARN polimerasa en un lugar distinto del de las rifamicinas. La inhibición de la ARN polimerasa clostridial se produce a concentraciones bajas, lo que explica parcialmente la especificidad significativa de su actividad. Asimismo, se ha demostrado que fidaxomicina inhibe la esporulación de *C. difficile in vitro* (1).

Farmacocinética

Se desconoce la biodisponibilidad de fidaxomicina en humanos. En pacientes con ICD, las concentraciones plasmáticas máximas medias de fidaxomicina y de su metabolito principal OP-1118 tienden a ser de 2 a 6 veces más altas que en adultos sanos. Tanto fidaxomicina como su metabolito OP-1118 son sustratos de la gp-P. Debido a la escasa absorción de fidaxomicina, se desconoce el volumen de distribución en humanos. Tras la administración de una dosis única de 200 mg de fidaxomicina, la mayor parte de la dosis administrada (más del 92 %) se recupera en las heces en forma de fidaxomicina o de su metabolito OP-1118 (66 %). No se han definido las principales vías de eliminación de la fidaxomicina; siendo insignificante su eliminación por orina (<1 %). Fidaxomicina presenta una semivida de 8-10 horas, aproximadamente (1).

Interacciones

Fidaxomicina es un sustrato de la gp-P y puede ser un inhibidor de la gp-P intestinal. La administración concomitante de dosis únicas del inhibidor de la gp-P ciclosporina A y de fidaxomicina en voluntarios sanos provocó un aumento de la C_{max} y el AUC de fidaxomicina y su principal metabolito activo (OP-1118). Si bien, aunque no está clara la relevancia clínica de este aumento, no se recomienda su administración concomitante con inhibidores potentes de la gp-P (ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona). Asimismo la fidaxomicina tuvo un efecto, reducido pero no clínicamente relevante, sobre la exposición a la digoxina; por otro lado, no se puede descartar un efecto más amplio sobre sustratos de la gp-P, con menor biodisponibilidad, más sensibles a la inhibición de la gp-P intestinal, como el etexilato de dabigatrán (1).

Infección por *Clostridium difficile*

La ICD, constituye una de las principales causas de infecciones nosocomiales, con una gravedad que puede oscilar desde una diarrea leve a una colitis fulminante. Esta enfermedad está causada por la infección del recubrimiento interior del colon por la bacteria *C. difficile*.

El *C. difficile* es una bacteria Gram (+), anaerobia y formadora de esporas que pueden persistir en las heces ocasionando recurrencias a pesar del tratamiento. La ICD se origina por un sobrecrecimiento del *C. difficile* en el colon, frecuentemente se asocia al uso previo de antibióticos (cefalosporinas, fluoroquinolonas, clindamicina, ampicilina y amoxicilina, principalmente) que destruyen la flora bacteriana intestinal normal y favorecen la proliferación del *C. difficile*. Esta bacteria forma toxinas que pueden causar complicaciones, como: colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, perforaciones del colon y sepsis (2).

La ICD aparece en aproximadamente el 15-35 % de los casos de diarrea asociada al uso de antibióticos y en el 95 % de los casos de colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos (2).

En 2008, el Centro para el Control de Enfermedades de Europa (ECDC) llevó a cabo una encuesta prospectiva para determinar la epidemiología de la ICD (3), que incluyó hospitales de 34 países europeos. Según esta encuesta la incidencia media por hospital fue de 4,1 episodios/10.000 pacientes día (rango 0,0 – 36,3) y 23 episodios/10.000 ingresos (rango 0,0 – 276). El 80 % de los episodios estaban relacionados con la asistencia sanitaria y el 14 % a la comunidad. Se identificaron 65 ribotipos diferentes, siendo los más comunes 014/020, 001 y 078. El ribotipo 027 ocupó el sexto lugar. El perfil del paciente encontrado fue el de un paciente de avanzada edad (≥ 65 años), con severa comorbilidad y que había recibido tratamiento antibiótico en los tres meses previos (cefalosporinas, quinolonas, aminopenicilinas/inhibidor betalactamasas). La mortalidad fue de 19,84 % de la que un 40 % se atribuyó a la ICD.

En España, en el año 2007 se llevó a cabo un estudio de diagnóstico de laboratorio de ICD (4) en 103 hospitales. La incidencia anual estimada fue de 1,71 episodios/1.000 ingresos y 13,42 episodios/100.000 habitantes. Sin embargo, como recoge este mismo estudio, la ICD estaría infradiagnosticada teniendo en cuenta que el método diagnóstico empleado es el EIA para toxina en heces cuya sensibilidad oscila entre 63 – 94 %.

En la última década los brotes de ICD, con una morbilidad y mortalidad aumentada, probablemente se relacionan con la aparición de una nueva cepa hipervirulenta denominada NAP1/BI/027. Esta cepa se ha identificado en US, Canadá y en 16 países de la Unión Europea, así como en Suiza (2). Según la encuesta prospectiva llevada a cabo en países de Europa (entre los que se encontraba España), el aislamiento de la cepa NAP1/BI/027 fue de un 5 % en comparación con otras cepas más frecuentes como la 014/020 (16 %), 001 (10 %), la 078 (8 %) y la 018 (6 %) (3). En España los casos aislados de esta cepa son esporádicos por el momento (5).

Tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*

En el tratamiento de la ICD la primera medida es la interrupción, siempre que sea posible, del antibiótico causante de la ICD con el objetivo de restablecer la flora bacteriana normal del intestino. Esta medida en los casos leves puede solucionar el problema; si bien, con frecuencia la retirada del antibiótico causante no es suficiente, siendo necesario instaurar un tratamiento antibiótico. Hasta ahora, las guías de práctica clínica recomiendan que la selección del antibiótico, entre las alternativas disponibles (Tabla 1), se realice en función de la gravedad del proceso (6-9).

Tabla1. Infección por <i>C. difficile</i> : Tratamiento evaluado y alternativas terapéuticas			
	Tratamiento a evaluar	Alternativas terapéuticas	
Fármaco	Fidaxomicina	Vancomicina	Metronidazol
Presentación	200 mg	500 mg	250 mg
	20 comprimidos	vial	20 comprimidos
Posología	200 mg/12 h	125 mg/6 h	500 mg/8 h
	10 días	10-14 días	10-14 días

Tabla1. Infección por <i>C. difficile</i> : Tratamiento evaluado y alternativas terapéuticas (continuación)			
	Tratamiento a evaluar	Alternativas terapéuticas	
Características diferenciales	Bactericida	Bacteriostático	Bactericida
	In vitro inhibe las toxinas y la síntesis de esporas	No inhibe las toxinas	No inhibe las toxinas
	Muy selectivo: nula actividad sobre gérmenes que no sean <i>Clostridium</i>	Activa frente a bacterias Gram positivas aerobias y anaerobias. No es selectiva de <i>Clostridium</i> ,	Activo frente a bacterias anaerobias (bacteroides, <i>Clostridium</i> , <i>Fusobacterium</i> y cocos Gram positivos), protozoos anaerobios y otras bacterias sensibles (<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Helicobacter pylori</i>): No es selectivo de <i>Clostridium</i> .
Precio unitario (PVL+IVA)	80,80 €	5,39 €	0,08 €
Coste/tratamiento total*	1.616 €	50,39 € –75,46 €	5,07 € – 7,09 €

En este sentido las recomendaciones de estas guías son las siguientes (se cita el grado de recomendación y el nivel de calidad de la evidencia asignado en las guías que son fuente de información:

- En pacientes con un episodio inicial de **ICD leve o moderada** el antibiótico de elección debería ser metronidazol (400-500 mg/8 horas/10-14 días). (Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta).
- En pacientes con intolerancia/alergia al metronidazol y para las mujeres embarazadas/lactantes, se debe considerar vancomicina (Recomendación fuerte, calidad de evidencia alta).
- En pacientes con un episodio inicial de **ICD grave** el antibiótico de elección debería ser vancomicina (125 mg/6 horas/vía oral/10-14 días) (Recomendación condicional, calidad de evidencia moderada). Se considera que la ICD es grave cuando la creatinina en suero es $\geq 1,5$ veces el valor normal o cuando hay más de 15.000 leucocitos por mm^3 , edad >65 años, hipoalbuminemia, depresión de la inmunidad y comorbilidad grave.
- En pacientes con fallo en la respuesta al tratamiento con metronidazol a los 5-7 días, se debería considerar un cambio al tratamiento con vancomicina a dosis estándar (Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada).
- En la **primera recurrencia** se recomienda utilizar el mismo antibiótico que se haya empleado para tratar el episodio inicial (metronidazol en los casos no graves y vancomicina en los casos graves), salvo en los casos en los que el primer episodio se tratara con metronidazol pero la recurrencia sea una ICD grave, en cuyo caso se utilizará vancomicina (Recomendación condicional, calidad de la evidencia baja).

- Las **siguientes recurrencias** se tratan usando vancomicina en pautas descendentes: tras una pauta inicial de vancomicina 125 mg/6 horas/10-14 días se sigue con una semana de vancomicina 125 mg/12 horas, luego otra semana de vancomicina 125 mg/24 horas y finalmente vancomicina 125 mg cada 2 ó 3 días durante 2-8 semanas (6-8). (Recomendación condicional, calidad de la evidencia baja).
- En los casos de **ICD complicada** (con hipotensión o shock, íleon o megacolon) se recomienda vancomicina 500 mg/6 horas/vía oral o sonda nasogástrica/10-14 días junto con metronidazol 500 mg/8 horas intravenoso e incluso, en los casos de íleon, se puede considerar la administración intracolónica de la vancomicina (500 mg en 100 ml suero fisiológico/6 horas vía rectal) (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja).

Justificación

Este proyecto se desarrolla a solicitud de la Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación, en coordinación con la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). El proyecto abordará la evaluación de fidaxomicina en el tratamiento de la infección por *C. difficile* y la elaboración de recomendaciones de uso adecuado.

Metodología del grupo de trabajo

Para la realización del informe se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar coordinado y dirigido por la AETSA. El grupo estuvo integrado por especialistas clínicos en medicina interna-infectología, microbiología, farmacéuticos hospitalarios, farmacéuticos de atención primaria, documentalistas y especialistas en información.

El objetivo fundamental del grupo de trabajo fue la elaboración de un documento de recomendaciones, de aplicación en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), sobre uso adecuado de fidaxomicina en el tratamiento de la diarrea asociada a infección por *C. difficile* (DCD).

La evaluación de la eficacia y seguridad se realizó mediante una revisión sistemática de la literatura. El diseño, así como su ejecución, se realizó por la AETSA.

La evaluación de la eficiencia comprendió tres análisis: revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de la documentación aportada por la industria y evaluación del impacto presupuestario en el SSPA.

Las recomendaciones se elaboraron en base a la evidencia aportada por la revisión sistemática de la literatura, siguiendo una metodología de trabajo estructurada. Las recomendaciones se valoraron individualmente por los componentes del grupo de trabajo. Cada propuesta de recomendación se aprobó de forma definitiva, o reformulada en base a las aportaciones del grupo de trabajo. En caso de no alcanzar el consenso, únicamente se establecieron aquellas recomendaciones que contaron con el respaldo de la mayoría de los componentes del grupo de trabajo. Para establecer la dirección y la fuerza de las recomendaciones se tuvo en cuenta la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, el coste y uso de los recursos.

La revisión externa se realizó por especialistas en medicina interna.

Objetivos

- Evaluar la eficacia de fidaxomicina frente a vancomicina y metronidazol, en pacientes adultos con infección por *C. difficile*.
- Evaluar la seguridad de fidaxomicina frente a vancomicina y metronidazol, en pacientes adultos con infección por *C. difficile*.
- Estimar el impacto presupuestario de la terapia con fidaxomicina para el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).
- Establecer recomendaciones basadas en la evidencia científica sobre la utilización de fidaxomicina en la terapia de la infección por *C. difficile*.

Parte 1
Evaluación de la eficacia y seguridad comparadas

Metodología y fases de la elaboración

Búsqueda bibliográfica

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane e IDIS, a partir de la estrategia de búsqueda definida para cada una de ellas. En el Anexo A se describen la estrategia de búsqueda seguida en cada una de ellas.

Asimismo, se realizó una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia: agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

Criterios de selección de la bibliografía

Criterios de inclusión

Los delimitados por la pregunta PICO que se describe en la Tabla 2.

Tabla 2. Pregunta de investigación en formato PICO	
Población	Pacientes adultos con infección por <i>C. difficile</i> (ICD)
Intervención	Fidaxomicina 200 mg/12 h
Comparador(es) apropiado(s)	Vancomicina 125 mg/6 h/vía oral / Metronidazol 500 mg/8 h
Resultados	Eficacia: Curación clínica al final del tratamiento, recurrencia de ICD, curación global
	Seguridad: efectos adversos frecuentes, retiradas debidas a efectos adversos y efectos adversos graves
Diseño	Informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, informe de evaluación de la EMA (EPAR), revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorios (ECA), estudios observacionales con un número elevado de pacientes, plan de gestión de riesgos incluido en la ficha técnica del medicamento evaluado

Criterios de exclusión

Estudios no publicados a texto completo (salvo los incluidos en el EPAR de la EMA), editoriales, cartas, descripción o notificación de casos, estudios farmacológicos y/o en animales, revisiones descriptivas, artículos de prensa.

Selección y lectura crítica de los estudios

Se realizó una primera selección de los artículos por título y/o resumen y posteriormente, se realizó una lectura a texto completo y se excluyen los documentos que no cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos.

De forma complementaria, se revisó de forma manual la bibliografía de los artículos seleccionados, con el objetivo de localizar posibles referencias de relevancia, que pudieran no haberse localizado en la búsqueda sistemática.

Evaluación de la calidad

La evaluación de la validez interna de los ensayos clínicos seleccionados para la evaluación del nuevo medicamento y la significación de sus resultados se estableció aplicando la escala de Caspe.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realizó una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del *Scottish Intercollegiate Network* (SIGN).

Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados y seleccionados los estudios en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos se obtuvieron los datos que se consideraron relevantes para la síntesis.

Los datos extraídos fueron: las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, el tamaño muestral, las pérdidas, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, resultados de las variables de eficacia y seguridad y tipo de análisis. Con estos datos se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características de los estudios.

Con los estudios primarios seleccionados, en los casos que fue posible, se realizaron metanálisis de novo.

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica

En las bases de datos consultadas, se localizaron un total de 59 artículos de los cuales 35 se descartaron por ser duplicados. En la primera selección por título y/o resumen, se eliminaron 11 y, tras la lectura del texto completo, se eliminan 7 más, resultando finalmente, un total de 6 artículos seleccionados, que cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos y que incluyen los 2 ensayos clínicos en fase III en los que se basa la evaluación de la eficacia y seguridad de fidaxomicina en el tratamiento de la ICD (10,11), una revisión sistemática (12) y 3 análisis de subgrupos (13-15).

A ellos se adicionó un análisis de subgrupos adicional, (16) de reciente publicación, que fue aportado por el laboratorio farmacéutico que comercializa el medicamento.

A partir de la búsqueda bibliográfica realizada en otras fuentes documentales secundarias de medicina basada en la evidencia (agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y agencias nacionales o internacionales de medicamentos) se seleccionaron el EPAR de la EMA (2) y cinco evaluaciones de fidaxomicina adicionales (17-21).

Motivos de exclusión de artículos

Los artículos excluidos presentaron alguna de las siguientes características o condiciones: repetidos, disponibles en otras fuentes, revisiones descriptivas del tratamiento de la ICD que no incluyen a la fidaxomicina, revisiones no sistemáticas, estudios microbiológicos que no evalúan la eficacia clínica, estudios farmacológicos, estudios preliminares.

Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

La evaluación de fidaxomicina se basó, fundamentalmente, en dos ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, doble ciego, de distribución aleatoria y grupos paralelos en los que se comparó la eficacia y seguridad de 400 mg/día de fidaxomicina (200 mg/12h) frente a 500 mg/día de vancomicina (125 mg/6h), durante 10 días, en pacientes de edad ≥ 16 años con ICD moderada/grave (confirmada con el test de toxinas positivo) (10,11). La dosis de fidaxomicina empleada en los ensayos se basó en los resultados de un ensayo en fase II de dosificación (2).

En los dos ensayos se utilizó un diseño -casi idéntico- de no inferioridad, con un margen de no inferioridad del 10 % (asumido para mantener el 50 % de la eficacia absoluta de vancomicina de acuerdo con los parámetros de los ensayos clínicos).

El comparador seleccionado en ambos estudios fue vancomicina, considerado como fármaco de elección tanto en el tratamiento de la ICD moderada/grave, como en las recurrencias en la mayoría de países (2).

En el primer ensayo (10) participaron exclusivamente pacientes de Norte América, mientras que en el segundo (11) también participaron pacientes de Europa (aproximadamente el 40 % del total). La edad de los participantes fue ≥ 65 años en el 46 % y 54 % de los casos, respectivamente.

En los ensayos se incluyeron pacientes –hospitalizados o no- que presentaban ICD. La ICD fue definida como la presencia de más de tres deposiciones no formadas 24 horas antes de la distribución aleatoria y la confirmación de las toxinas A o B del *C. difficile* 48 horas antes de la distribución aleatoria. En función de la gravedad la ICD se clasificó como: leve (4 a 5 deposiciones no formadas/día o recuento leucocitario $\leq 12.000/\text{mm}^3$); moderada (6 a deposiciones no formadas/día o recuento leucocitario de 12.001 a $15.000/\text{mm}^3$); y, grave (≥ 10 deposiciones no formadas/día o recuento leucocitario $\geq 15.001/\text{mm}^3$). En ambos ensayos se excluyeron pacientes con: ICD fulminante con amenaza para la vida, megacolon tóxico, más de una recurrencia en los tres meses anteriores, y con enfermedad de Crohn.

Los objetivos primarios de los dos estudios fueron: demostrar que el índice de curación clínica de la ICD tras el tratamiento con fidaxomicina es no inferior que tras el tratamiento con vancomicina; y, evaluar la seguridad y tolerabilidad de fidaxomicina en pacientes con ICD. Los objetivos secundarios fueron: evaluar el índice de recurrencias y el índice de curación global de la ICD tras el tratamiento con fidaxomicina frente a vancomicina.

Con posterioridad, se publicaron análisis de subgrupos de pacientes que recibieron terapia antibiótica concomitante (13), pacientes que presentaron un único episodio previo de ICD en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio (14), pacientes por grupos de edad en el que se midió el efecto, sobre los resultados del tratamiento, conforme avanza la edad en pacientes de 18 a 40 años y en incrementos posteriores de 10 años (15), así como pacientes con cáncer. También se publicó una revisión sistemática (12) que incluye 11 ensayos clínicos en los que se comparan los diferentes tratamientos de la ICD, entre ellos se incluye el ECA de Louie et al de fidaxomicina frente a vancomicina (10).

Las poblaciones incluidas en los análisis por intención de tratar modificado (ITTm) y por protocolo (PP) fueron (10,11):

- **Población del análisis ITTm para la curación:** Pacientes con ICD confirmada (test de toxinas positivo) y que recibieron al menos una dosis del fármaco estudiado.
- **Población del análisis ITTm para las recurrencias:** Pacientes incluidos en la población del análisis ITTm para la curación que fueron clasificados como curados al final del tratamiento.
- **Población del análisis PP para la curación:** Pacientes incluidos en la población ITTm que cumplieran los siguientes criterios: cumplir todos los criterios de inclusión y no de exclusión; que recibieron tratamiento durante un periodo de tiempo ≥ 3 días para la evaluación del fallo al tratamiento (y ≥ 8 días en el caso de los pacientes que alcanzaron la curación clínica), que documentaron su adherencia al protocolo y finalizaron la evaluación del tratamiento.
- **Población del análisis PP para las recurrencias:** Pacientes incluidos en la población PP para la curación que: se hubieran curado al finalizar el tratamiento; se les hiciera un seguimiento de las recurrencias hasta una visita tras el estudio o presentaran recurrencias ≤ 30 días siguientes al tratamiento; y, que no hubieran recibido tratamiento concomitante de la ICD u otros fármacos que pudieran causar confusión al evaluar las recurrencias.

En los dos ensayos (10,11) la variable de eficacia principal fue el grado de curación clínica al final del tratamiento, definida como la resolución de la diarrea (≤ 3 deposiciones no formadas durante dos días consecutivos), mantenida durante todo el periodo de tratamiento y sin que sea necesario tratar antes de que hayan pasado dos días tras la finalización del tratamiento. La variable principal fue analizada en la población de pacientes incluidos en el

análisis por ITTm y en la población de pacientes incluidos en el análisis PP. Las variables de eficacia secundarias fueron la recurrencia de la infección en las cuatro semanas siguientes a la finalización del tratamiento y la curación global. Estas variables fueron analizadas en las dos poblaciones de pacientes (ITTm y PP).

Tabla 3. Resumen de las características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño / Tipo de estudio	Calidad	n	Intervención	Comparador	Variables resultado primarias	Variables resultado secundarias	Tipo de análisis	Tiempo de seguimiento	Pérdidas	Criterios de inclusión / Exclusión
Louie TJ 2011	No inferioridad	10/11	N=629	FDX: 200 mg/12 h	VA: 125 mg/6h	Curación clínica:	Recurrencia clínica:	ITTm* PP**	40 días	54	Criterios inclusión: Edad ≥16 años con ICD (>3 deposiciones no formadas en las 24 horas antes de la distribución aleatoria) y toxina A, B o ambas en las 48 horas previas. Criterios exclusión: ICD amenazante para la vida o fulminante, megacolon tóxico, exposición previa a FDX, historia de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, o más de un episodio de ICD en los 3 mese previos.
	Multinacional: Norte América Multicéntrico Aleatorio Doble-ciego Grupos paralelos			10 días	10 días	resolución de la diarrea hasta fin del tratamiento	ICD en los 28 días tras el cese del tratamiento				
							Curación global:				
Cornely OA 2012	No inferioridad	10/11	N=535	FDX: 200 mg/12 h	VA: 125 mg/6h	Curación clínica:	Recurrencia clínica:	ITTm* PP**	40 días	79	Criterios inclusión: Edad ≥16 años con ICD (>3 deposiciones no formadas en las 24 horas antes de la distribución aleatoria) y toxina A, B o ambas en las 48 horas previas. Criterios exclusión: ICD amenazante para la vida o fulminante, megacolon tóxico, exposición previa a FDX, historia de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, o más de un episodio de ICD en los 3 mese previos.
	Multinacional: Norte América y Europa Multicéntrico Aleatorio Doble-ciego Grupos paralelos			10 días	10 días	resolución de la diarrea hasta fin del tratamiento	ICD en los 28 días tras el cese del tratamiento				
							Curación global:				

(*) ITTm: análisis por intención de tratar modificado.
 PP: análisis por protocolo.

Los pacientes participantes en los ensayos fueron distribuidos de forma aleatoria y estratificados en función de si habían tenido un único episodio o ninguno en los tres meses previos. En el primer ensayo (10) iniciaron el estudio 629 pacientes que fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos (FDX: 302, VA: 327); de estos pacientes 623 recibieron tratamiento (FDX: 300, VA: 323). Se realizó el análisis ITTm en 596 pacientes (FDX: 287, VA: 309) y el análisis PP en 548 pacientes (FDX: 265, VA: 283). En el segundo ensayo (11) iniciaron el estudio 535 pacientes que fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos (FDX: 270, VA: 265); de estos pacientes 524 recibieron tratamiento (FDX: 264, VA: 260). Se realizó el análisis ITTm en 509 pacientes (FDX: 252, VA: 257) y el análisis PP en 451 pacientes (FDX: 216, VA: 235).

Tabla 4. Características basales de los pacientes				
Características basales	Louie TJ 2011		Cornely OA 2012	
Tratamiento (n)	FDX (287)	VA (309)	FDX (252)	VA (257)
Edad (años) (Media ± SD)	60,3±16,9	62,9±16,9	64,3±17,9	62,5±18,4
Sexo femenino (%)	57,1	54,7	58,7	63,0
Deposiciones no formadas / día (Media ± SD)	8,1±4,2	8,3±5,4	7,5±4,4	7,5±4,3
Pacientes hospitalizados (%)	58,2	60,5	69,0	67,3
Episodio previo ICD (%)	16,7	17,5	15,9	14,0
Falta de respuesta a tratamiento con metronidazol (%)	4,5	5,5	4,8	3,1
Cepa NAP1/B1/027 (%*)	37,5	38,6	33,2	33,1
(*) Del total de pacientes a los que se tipificó la cepa (415 en el estudio Louie TJ y 377 en el estudio Cornely OA).				

Calidad de los estudios

Los dos estudios evaluados obtienen una puntuación de 10 puntos sobre un máximo de 11 ítems de la escala Caspe.

Resultados de eficacia (Tablas 5-9)

El índice de **curación clínica** al final del tratamiento (variable principal) en los pacientes tratados con fidaxomicina fue no inferior que el de los tratados con vancomicina, tanto en el primer ensayo (análisis PP [92,1 % vs. 89,8 %] y análisis ITTm [88,2 % vs. 85,8 %]) (10), como en el segundo (análisis PP [91,7 % vs. 90,6 %] y análisis ITTm [87,7 % vs. 86,8 %]) (11).

El **índice de recurrencias** en las cuatro semanas tras la finalización del tratamiento (variable secundaria) fue significativamente inferior en los pacientes tratados con fidaxomicina frente a los tratados con vancomicina, tanto en el primer ensayo (análisis ITTm [15,4 % vs. 25,3 %, p=0,005] y análisis PP [13,3 % vs. 24,0 %, p=0,004]) (10) como en el segundo (análisis ITTm [12,7 % vs. 26,9 %, p<0,001] y análisis PP [12,8 % vs. 25,3 %, p=0,002]). En la subpoblación europea del segundo ensayo también se observó que el índice de recurrencia en el grupo fidaxomicina era significativamente inferior al del grupo vancomicina (análisis ITTm [9 % vs. 23 %, p=0,008]) (11).

El **índice de curación global** en el periodo de estudio (variable secundaria: curación de la diarrea sin recurrencias), fue significativamente más alto en el grupo tratado con fidaxomicina que en el grupo de vancomicina, tanto en el primer ensayo (análisis ITTm [74,6 % vs. 64,1 %; p=0.006] y análisis PP [77,7 % vs. 67,1 %; p=0,006]) (10) como en el segundo (análisis ITTm [76,6 % vs. 63,4 %; p=0,001] y análisis PP [79,6 % vs. 65,5 %; p=0,0008]) (11).

Tabla 5. Resultados de la variable primaria: curación clínica									
Estudio	Tipo de Estudio	Tiempo de Seguimiento	n	Tipo de Análisis	Resultado	Resultado	RAR	p	NNT (IC 95 %)
Referencia					FDX 200 mg	VA 125 mg	IC 95 %		
Louie TJ 2011	ECA No inferioridad ($\Delta=-10\%$)	28 días	548	PP	92,1 % (244/265)	89,8 % (254/283)	2,3	NS	-
					IC 95 % (88,1 – 94,8)	IC 95 % (85,6 – 92,8)	(-7,1 – 2,5)		
			596	ITTm	88,2 % (253/287)	85,8 % (265/309)	2,4	NS	-
					IC 95 % (83,8 – 91,4)	IC 95 % (81,4 – 89,2)	(-3 – 7,8)		
Cornely OA 2012	ECA No inferioridad ($\Delta=-10\%$)	28 días	451	PP	91,7 % (198/216)	90,6 % (213/235)	1,1	NS	-
					IC 95 % (87,1 – 94,7)	IC 95 % (86,1 – 93,8)	(-4,3 – 6,3)		
			509	ITTm	87,7 % (221/252)	86,8 % (223/257)	0,9	NS	-
					IC 95 % (83,0 – 91,2)	IC 95 % (82,0 – 90,4)	(-4,9 – 6,7)		

Tabla 6. Resultados de la variable secundaria: recurrencia									
Estudio	Tipo de Estudio	Tiempo de Seguimiento	n	Tipo de Análisis	Resultado	Resultado	RAR	p	NNT (IC 95 %)
Referencia					FDX 200 mg	VA 125mg	IC 95 %		
Louie TJ 2011	ECA	40 días	432	PP	28/211 (13,3 %)	53/221 (24,0 %)	-10,7	p<0,004	
					IC 95 % (9,3 – 18,6)	IC 95 % (18,8 – 30,1)	(-17,9 – -3,3)		
			518	ITTm	39/253 (15,4 %)	67/265 (25,3 %);	-9,9	p<0,005	10 (34 – 6)
					IC 95 % (11,5 – 20,4)	IC 95 % (20,4 – 30,9)	(-16,6 – -2,9)		
Cornely OA 2012	ECA	40 días	362	PP	23/180 (12,8 %)	46/182 (25,3 %)	-12,5	p<0,002	
					IC 95 % (8,6 – 18,5)	IC 95 % (19,5 – 32,1)	(-20,5 – -4,5)		
			444	ITTm	28/221 (12,7 %)	60/223 (26,9 %)	-14,2	p<0,001	7 (14 – 5)
					IC 95 % (8,9 – 17,8)	IC 95 % (21,5 – 33,1)	(-21,4 – -6,8)		

Tabla 7. Resultados de la variable secundaria: curación global										
Estudio	Tipo de Estudio	Tiempo de Seguimiento	n	Tipo de Análisis	Resultado	Resultado	RAR	p	NNT (IC 95 %)	
Referencia					FDX 200 mg	VA 125 mg	IC 95 %			
Louie TJ 2011	ECA	40 días	548	PP	206/265 (77,7 %)	190/283 (67,1 %)	10,6	p<0,006		
					IC 95 % (72,3 – 82,3)	IC 95 % (61,5 – 72,3)	(3,1 – 17,9)			
			596	ITTm	214/287 (74,06 %)	198/309 (64,1 %)	10,5	p<0,006		10 (6 – 32)
					IC 95 % (69,2 – 79,3)	IC 95 % (58,6 – 69,2)	(3,1 – 17,7)			
Cornely OA 2012	ECA	40 días	451	PP	172/216 (79,6 %)	154/235 (65,5 %)	14,1	p<0,001		
					IC 95 % (73,7 – 84,5)	IC 95 % (59,2 – 71,3)	(5,9 – 22,1)			
			509	ITTm	193/252 (76,6 %)	163/257 (63,4 %)	13,2	p<0,001		8 (5 – 19)
					IC 95 % (71,0 – 81,4)	IC 95 % (57,4 – 69,1)	(5,2 – 20,9)			

Análisis por subgrupos

En el análisis por subgrupos se observó asociación de la variable curación clínica y los subgrupos de peor pronóstico, de tal manera que esta variable tiene peores resultados en los pacientes más ancianos, con enfermedad grave, en tratamiento concomitante con otros antibióticos, en los hospitalizados y en los pacientes en los que se aísla la cepa NAP1/BI/027 (BI), en ambos grupos de tratamiento sin diferencias entre ellos (2).

En el subgrupo en el que se aísla la **cepa NAP1/BI/027** (Tabla 8) no se observaron diferencias en los resultados de la variable curación clínica, según el tratamiento con fidaxomicina o con vancomicina. Los índices de recurrencia también fueron similares en ambos grupos de tratamiento, tanto en el primer ensayo (análisis ITTm [27,1 % vs. 20,9 %, p=0,42]) (10) como en el segundo (análisis ITTm [22,2 % vs. 38,0 %, p=0,079]) (11).

Tabla 8. Resultados por tipo de cepa de los ensayos de (población ITTm)				
Estudio	Tipo cepa	Fidaxomicina n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	Total n/N (%)
Variable primaria: Curación clínica				
Louie TJ 2011	BI	59/75 (78,7)	67/83 (80,7)	126/158 (79,7)
Louie TJ 2011	No BI	117/125 (93,6)	121/132 (91,7)	238/257 (92,6)
Cornely OA 2012	BI	54/65 (83,1)	47/57 (82,5)	101/122 (82,8)
Cornely OA 2012	No BI	120/131 (91,6)	108/123 (87,8)	228/254 (89,8)
Variable secundaria: Recurrencias				
Louie TJ 2011	BI	16/59 (27,1)	14/67 (20,9)	30/126 (23,8)
Louie TJ 2011	No BI	12/117 (10,3)	34/121 (28,1)	46/238 (19,3)
Cornely OA 2012	BI	12/54 (22,2)	18/47 (38,3)	30/101 (29,7)
Cornely OA 2012	No BI	11/120 (9,2)	30/108 (27,8)	41/228 (18,0)
Variable secundaria: Curación global				
Louie TJ 2011	BI	43/75 (57,3)	53/83 (63,9)	96/158 (60,8)
Louie TJ 2011	No BI	105/125 (84,0)	87/132 (65,9)	192/257 (74,7)
Cornely OA 2012	BI	42/65 (64,6)	29/57 (50,9)	71/122 (58,2)
Cornely OA 2012	No BI	109/131 (83,2)	78/123 (63,4)	187/254 (73,6)
BI: cepa NAP1/BI/027.				

En la población de pacientes **con terapia antibiótica concomitante**, según el análisis de subgrupos de los ensayos (10) y (11), la fidaxomicina fue significativamente más eficaz que vancomicina en la curación clínica (FDX: 90,0 % vs. VA: 79,4 %), la prevención de recurrencias (FDX: 16,9 % vs. VA: 29,2 %) y la curación global (FDX: 72,7 % vs. VA: 59,4 %) (12).

En la población de pacientes con un **episodio anterior de ICD**, según el análisis de subgrupos de los ensayos (10) y (11) la fidaxomicina fue similar a vancomicina en curación clínica (FDX: 93,7 % vs. VA: 91,6 %) pero superior en prevenir la 2ª recurrencia (FDX: 19,7 % vs. VA: 35,5 %) (14).

Los pacientes incluidos en los dos ECA (10,11) presentaban una **edad superior a los 65 años** (46 % y 53,6 % respectivamente). En un análisis de subgrupos de pacientes clasificados por edad (15) se valoró la influencia de ésta en los resultados de los tratamientos. Tras un análisis multivariante (ajustado por edad, tratamiento, tratamiento antibiótico concomitante y tipo de cepa [BI vs. no-BI]), se mostró que el grupo de tratamiento es un fuerte predictor de las recurrencias (FDX vs. VA: OR: 0,40 $p < 0,001$), de forma que fidaxomicina se asoció a un 60 % de riesgo menor de recurrencias que vancomicina. El modelo predice una curación clínica del 17 % más baja, una recurrencia un 17 % mayor, y una respuesta clínica sostenida un 13 % inferior al avanzar una década que en los menores de 40 años ($p < 0,01$ cada uno). Dado que la edad avanzada se asocia con menos curaciones, más recurrencias y menor índice de curación global, este análisis sugiere que fidaxomicina podría ser una alternativa en este grupo de edad. (Ver Tabla 9).

Tabla 9. Análisis multivariante de recurrencias: edad, grupo de tratamiento, antibióticos concomitantes y tipo de cepas (población PP s*)

Variable	Comparación	Odds Ratio (IC 95 %) valor p
Categoría de edad	Incrementos de 10 años	1,03 (0,89 – 1,20) 0,64
Grupo de tratamiento	Fidaxomicina vs. vancomicina	0,40 (0,26 – 0,63) <0,001
Antibióticos concomitantes	SÍ vs. NO	1,46 (0,90 – 2,37) 0,13
Cepa BI	BI vs. no-BI	1,60 (1,03 – 2,51) 0,04
Insuficiencia renal	Ninguno a leve vs. moderado a grave	1,88 (1,13 – 3,12) 0,01
*: Análisis multivariante de 567 participantes (15).		

Debe decir "Los pacientes con cáncer presentan un mayor riesgo de diarrea asociada a ICD. En un análisis del subgrupo de pacientes (n=183) que presentaban cáncer (16) en dos ensayos (10-11) se observó que fidaxomicina fue superior a vancomicina al asociarse a menos recurrencias (OR: 0,37; IC 95 % 0,16 – 0,86; $p=0,018$) y mayor curación sostenida (OR: 2,56; IC 95 % 1,37 – 4,77; $p=0,003$); con una mediana del tiempo hasta la resolución de la diarrea de 74 horas (IC95% 54 - 103 horas) con fidaxomicina y de 123 horas (IC 9 5% 78 – 142 horas) con vancomicina. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de curación (OR: 2,0; IC 95 %: 0,95 – 4,22; $p=0,065$).

Resultados de seguridad

Reacciones adversas

Los datos de seguridad de fidaxomicina del EPAR, se basan en tres ensayos clínicos en fase I realizados en voluntarios sanos, un ensayo en fase II de dosificación realizado en pacientes con ICD (2) y dos ensayos en fase III realizados en pacientes con ICD (10,11). La población de seguridad de estos ECA estaba formada por pacientes que al menos habían tomado una dosis de tratamiento con el fármaco estudiado (fidaxomicina) o con el comparador (vancomicina) o con placebo (2).

En los dos ensayos en fase III (10,11) y en el análisis combinado de éstos (2), la incidencia global de efectos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento (grupo fidaxomicina y grupo vancomicina). Al comparar individualmente los resultados de ambos ensayos se observó que en uno de ellos (11) se describieron mayor número de efectos adversos que en el otro (10): 75,0 % FDX y 71,5 % VA (11) vs. 62,3 % FDX y 60,4 % VA (10).

Esta diferencia fue notable en los efectos adversos gastrointestinales (especialmente dolor abdominal, estreñimiento, distensión abdominal y flatulencia), la fatiga y la prolongación del espacio QT en el ECG (11); mientras que el edema periférico, la pirexia y la disnea fueron más frecuentes en el primer ensayo (10).

Tabla 10. Efectos adversos de FDX vs. VA en ICD				
Estudio	Cornely OA 2012		Louie TJ 2011	
Seguimiento	40 días		40 días	
	FDX	VA	FDX	VA
n	264 (%)	260 (%)	323 (%)	300 (%)
Efectos adversos	198 (75,0)	86 (71,5)	195 (60,4)	187 (62,3)
Náuseas	31 (11,7)	37 (14,2)	28 (8,7)	31 (10,3)
Vómitos	23 (8,7)	23 (8,8)	14 (4,3)	18 (6,0)
Dolor abdominal	24 (9,1)	16 (6,2)	7 (2,2)	9 (3,0)
Estreñimiento	15 (5,7)	8 (3,1)	4 (1,2)	10 (3,3)
Distensión abdominal	9 (3,4)	5 (1,9)	-	-
Flatulencia	6 (2,3)	4 (1,5)	-	-
Hipopotasemia	19 (7,2)	14 (5,4)	24 (7,4)	22 (7,3)
Fatiga	11 (4,2)	14 (5,4)	6 (1,9)	6 (2,0)
ECG Prolongación QT	7 (2,7)	3 (1,2)	-	-
Edema periférico	6 (2,3)	10 (3,8)	17 (5,3)	13 (4,3)
Pirexia	8 (3,0)	15 (5,8)	16 (5,0)	16 (5,3)
Disnea	-	-	9 (2,8)	11 (3,7)
Cefalea	17 (6,4)	13 (5,0)	14 (4,3)	20 (6,7)
Escalofríos	2 (0,8)	6 (2,3)	8 (2,5)	1 (0,3)
Vértigo	4 (1,5)	8 (3,1)	4 (1,2)	12 (4,0)
Erupción cutánea	-	-	2 (0,6)	9 (3,0)
Alteración pruebas de laboratorio	-	-	4 (1,2)	14 (4,7)

En el 11 % de los pacientes se describieron efectos adversos relacionados con el tratamiento que se distribuyeron de forma semejante en ambos grupos. En el análisis combinado de los efectos adversos, los que se describieron con mayor frecuencia fueron: náuseas (2,7 % FDX vs. 3,4 % VA), hipopotasemia, vómitos, dolor abdominal y cefalea; sin que se detectaran diferencias entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, el dolor abdominal (5,7 % vs. 3,1 %) y el estreñimiento (3,7 % vs. 1,7 %) se describieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con fidaxomicina; no obstante, hay que tener en cuenta que, algunos de los efectos adversos como náuseas, dolor abdominal e hipopotasemia son síntomas que pueden asociarse a la propia ICD (2).

Discusión

Los cambios son sobre signos de puntuación: los criterios de inclusión de los dos ensayos en fase III (10,11) se consideran mayoritariamente aceptables. En conjunto, la edad de los pacientes incluidos en los ensayos se considera representativa de la población objeto del estudio, siendo ≥ 65 años en casi un 50 % de los pacientes (2). Los criterios de exclusión de los ensayos fueron amplios, excluyéndose de los mismos a pacientes con ICD complicada, amenazante para la vida o fulminante (más del 70 % de la población presentaban ICD de moderada a grave), que necesitaran continuar con otros tratamientos antibióticos durante más de siete días, que hubieran presentado más de un episodio de ICD en los tres meses anteriores, con megacolon tóxico, insuficiencia hepática o renal, o con enfermedad inflamatoria intestinal (siendo muy escasos los pacientes con diagnóstico previo de colitis pseudomembranosa). Por todo ello, los resultados de los ensayos clínicos no aportan información acerca de la eficacia/seguridad de fidaxomicina en las poblaciones citadas anteriormente (2,19-21).

En relación a los resultados de los ensayos, en ambos estudios (10,11) -en pacientes con ICD de leve a moderada- se ha demostrado la no inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina en la curación clínica y, la superioridad de fidaxomicina frente a vancomicina para reducir recurrencias y la curación global; si bien, en el subgrupo de pacientes infectados con la cepa NAP1/BI/027 no se observaron (en el análisis ITTm) diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en el índice de recurrencias: FDX 27 % vs. VA 21 % en el primer ensayo (10) y, FDX 22 % vs. VA 38 % en el segundo ensayo (2).

No obstante, podría existir alguna incertidumbre acerca de las conclusiones de la eficacia de fidaxomicina en las recurrencias de la ICD teniendo en cuenta que en estos dos ensayos el índice de recurrencias es una variable secundaria y que la duración del periodo de seguimiento post-tratamiento en los ensayos es similar al período mínimo en el que se identificaron las recurrencias (20).

En una revisión sistemática (12) de 11 ensayos clínicos en la que se comparan los diferentes tratamientos de la ICD, entre los que se incluye sólo uno de los dos ensayos clínicos fase III de fidaxomicina frente a vancomicina (10), concluye que ningún agente antimicrobiano es claramente superior en la curación clínica de la ICD pero las recurrencias son menos frecuentes con fidaxomicina que con vancomicina.

Por otra parte, aunque los resultados globales de ambos ensayos (10,11) fueron similares en los aspectos más importantes, debido al elevado número de pacientes de la subpoblación europea (la subpoblación europea fue el 40 % del total de la población del segundo ensayo) en los que no se identificó la cepa de *C. difficile* causante, no fue posible asociar los resultados de las variables al tipo de cepa causante de la ICD (19).

Otras limitaciones de estos dos ensayos son la falta de una comparación directa entre fidaxomicina y metronidazol en el tratamiento de pacientes con ICD de leve a moderada (19,20); y, la ausencia de una validación de la variable principal (curación clínica) en ambos ensayos, así como la incongruencia con las definiciones de tratamiento de ICD empleadas en la práctica clínica y las diferencias en la definición de gravedad de la ICD entre los ensayos y las guías clínicas, aunque se desconoce el grado en que esto podría afectar a las conclusiones (20).

Evaluación por otras agencias

El informe de la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHQR), basado en una revisión sistemática (12), recoge que los índices de curación de la ICD entre los pacientes tratados con vancomicina y los tratados con fidaxomicina son similares (Calidad de la evidencia: moderada) y las tasas de recurrencia fueron un 10% más bajas cuando se comparan con vancomicina (Calidad de la evidencia: moderada), si bien, los pacientes con ICD causada por cepas diferentes a la NAP1/BI/027 que fueron tratados con vancomicina presentaron el triple de recurrencias que los tratados con fidaxomicina. No se detectaron diferencias significativas en las recurrencias entre los dos tratamientos cuando la cepa causante de la ICD era la NAP1/BI/027 (Calidad de la evidencia: baja) (22).

El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), tras la revisión de las evidencias existentes, recomienda que se tengan en cuenta los beneficios potenciales junto con la necesidad médica, los riesgos del tratamiento y el costo relativamente alto de fidaxomicina en comparación con otros tratamientos para la ICD, antes de considerar el uso de fidaxomicina (19).

Señala el uso concomitante de antibióticos como un importante factor de riesgo en el manejo de la ICD, ya que se asocia a reducción de la curación clínica y a aumento de las recurrencias y del tiempo necesario para que se resuelva la diarrea. Por ello, en pacientes con ICD que necesiten continuar en tratamiento con otros antibióticos y presentan mayor riesgo de recurrencias, podría considerarse el empleo de fidaxomicina. Asimismo, advierte que habría que emplear fidaxomicina con gran precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática de moderada a grave, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis pseudomembranosa o ICD fulminante o amenazante para la vida (19).

El *Scottish Medicines Consortium* (SMC), tras su evaluación recomienda que en el NHS Scotland se acepte el uso restringido de fidaxomicina sólo para el tratamiento de adultos con una primera recurrencia de ICD, bajo el asesoramiento de microbiólogos o especialistas en enfermedades infecciosas. Sin embargo considera que el laboratorio fabricante no ha presentado un análisis lo suficientemente robusto como para aceptar el uso de fidaxomicina en el tratamiento de primera línea de pacientes con ICD grave (18).

El *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) recomienda que fidaxomicina no sea incluida al precio presentado. Su decisión se justifica en que fidaxomicina mostró una eficacia similar en la curación clínica de pacientes con ICD cuando se compara con vancomicina. Sin embargo, a la dosis recomendada el precio propuesto (2.200 \$) es más elevado que el de vancomicina (158 \$ a 900 \$). Aunque fidaxomicina demuestra superioridad frente a vancomicina en la recurrencia clínica y curación global tras un periodo de 4 semanas, las limitaciones en las estimaciones de recurrencia más allá de la primera recurrencia hacen que el coste-efectividad de fidaxomicina sea incierto (20).

Recientemente la actualización de la guía del manejo y tratamiento de la ICD por el *Public Health England*, confirma la recomendación de metronidazol para el tratamiento de la ICD leve y moderada (Grado de recomendación A), la vancomicina oral en la ICD grave (Grado de recomendación A) e incorpora la recomendación de fidaxomicina en pacientes con ICD grave que tengan un alto riesgo de recurrencias (esto incluye pacientes ancianos con múltiples comorbilidades que estén recibiendo antibióticos concomitantemente) (Grado de recomendación B). En caso de pacientes con ICD grave que no respondan a vancomicina oral, fidaxomicina puede considerarse como alternativa, al igual que vancomicina a altas dosis +/- metronidazol (Grado de recomendación C) (6).

Parte 2

Evaluación económica

Análisis de impacto presupuestario en el SSPA

Análisis de los informes de evaluación económica de Agencias de Evaluación

El *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC), evaluó el análisis de coste-utilidad de fidaxomicina frente a vancomicina en pacientes con un episodio inicial o primera recurrencia de ICD a un año, presentado por el laboratorio. Aunque los pacientes podrían experimentar hasta tres repeticiones adicionales con el nuevo tratamiento durante el año, sólo recibían fidaxomicina para el tratamiento del episodio inicial y la primera recurrencia de la infección por *C. difficile*, y vancomicina para las recurrencias posteriores. El resultado del análisis mostró que el tratamiento con fidaxomicina en comparación con vancomicina se asocia con un coste por AVAC de 50,260 \$.

Sin embargo el CDEC señala que el coste efectividad estimado es extremadamente sensible a la estimación de las tasas de recurrencia y el reanálisis con cambios en el total o el porcentaje relativo de la recurrencias amplifica los costes hasta los 90.000 \$. Asimismo, señalan que no existe evidencia que apoye la asunción de una reducción mantenida de las tasas de recurrencia con fidaxomicina comparada con vancomicina, más allá de la primera recurrencia, ni en ICD grave o complicada, o en pacientes con ICD y enfermedad inflamatoria intestinal subyacente. Por último consideran que el metronidazol se debería haber incluido como comparador, por estar considerado como tratamiento estándar en las ICD leves o moderadas (20).

El *Scottish Medicines Consortium* (SMC) también evaluó el análisis de coste-utilidad de fidaxomicina, frente a vancomicina, como primera línea de tratamiento en adultos con ICD grave y adultos con una primera recurrencia a ICD, presentado por el fabricante. En el modelo se incluyó la comparación indirecta con metronidazol en pacientes cuya primera recurrencia no es grave.

Se tuvieron en cuenta datos de eficacia, calidad de vida de los pacientes con ICD, utilidad asociada a hospitalización por ICD, incluyendo la duración de estancia hospitalaria debida a ICD. Los resultados de ese análisis estimaban que para los pacientes con ICD grave, el coste incremental era de 171 £, con un coste por AVAC de 16.529 £; y para la primera recurrencia, el coste incremental era -391 £, siendo fidaxomicina la opción dominante. Sin embargo el SMC identifica algunas limitaciones del análisis, sobre todo con respecto a la sensibilidad de los resultados frente a los valores de las tasas de recurrencia y de estancia hospitalaria utilizados. SMC considera que el argumento económico está demostrado en pacientes con una primera recurrencia a ICD, sin embargo no en pacientes con ICD grave (21).

Análisis de impacto presupuestario

Para el análisis del impacto presupuestario de la introducción de fidaxomicina en el Sistema Sanitario Público de Andalucía se realizaron diversas estimaciones. Por un lado se estimaron los ratios coste-eficacia para las variables clínicamente relevantes evaluadas en los estudios analizados, y utilizando los resultados de la revisión sistemática de la eficacia y seguridad incluida en este informe. Por otro se efectuaron estimaciones del número de pacientes con ICD que serían tratados con fidaxomicina en distintos escenarios.

Información de base

- Población de Andalucía: 8.389.271 habitantes.
- Altas/100.000 hab. Andalucía año 2011 INE: 8.325.
- Tasa de hospitalizaciones en Andalucía en 2010 (ingresos/1.000 hab.): 67,89.
- Incidencia ICD (episodios/ 100.000 habitantes): 13,42 (4).
- Incidencia ICD (episodios/10.000 altas): 12,2 (23).
- N.º episodios ICD anuales en Andalucía: 1.123 (23).
- % tratados con metronidazol: 60,86 %.
- % tratados con vancomicina: 39,14 %.
- Incidencia ICD (episodios/10.000 ingresos): 30 (3).
- Coste del tratamiento con 10 días de fidaxomicina (PVL + IVA): 1.618,15 €.

Dato obtenido de: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm?subject=Encuesta Morbilidad INE_2011.

Dato obtenido del portal estadístico: <http://www.calidadsaludandalucia.es/es/index.html>.

Coste Incremental Comparado (CIC)

En la Tabla 11 se muestran los datos de coste del tratamiento completo por paciente, estimado para la duración de tratamiento especificada entre paréntesis en cada caso. El cálculo está basado en los precios recogidos por la Subdirección de Prestaciones del Servicio Andaluz de Salud. Asimismo se muestran los costes de tratamiento respecto a la terapia de referencia.

Tabla 11. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente al comparador/es		
Medicamento	FDX (10 días)	VA (10-14 días)
Coste tratamiento completo	1.618,15 €	53,90 – 75,46 €
Coste incremental (diferencial)* respecto a la terapia de referencia		1.564,25 – 1.542,69 €
* Diferencia de coste completo respecto al fármaco evaluado.		

Coste Eficacia Incremental (CEI)

Según los datos de eficacia del ensayo de Louie y el coste del tratamiento, por cada recurrencia evitada el coste adicional estimado es de 15.642,50 €, aunque también es compatible con un CEI de 9.385,50 € y 53.184,50 €. Según los datos de este mismo estudio, por cada paciente curado sin recurrencias tras 40 días de seguimiento el coste adicional es de 15.642,50 €, aunque también es compatible con un CEI de 9.385,50 € y 50.056 €.

Tabla 12. Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95 %)*	Coste incremental (FDX-VA)	CEI (IC 95 %)
Louie TJ 2011	Principal	Curación clínica	Vancomicina 125 mg c/6h	No procede. Resultados no estadísticamente significativos	No procede	No procede
	Secundaria	Recurrencias	Vancomicina 125 mg c/6h	10 (34 – 6)	1.564,25 €	15.642,50 € (9.385,50 – 53.184,50)
	Secundaria	Curación global	Vancomicina 125 mg c/6h	10 (6 – 32)	1.564,25 €	15.642,50 € (9.385,50 – 50.056)
Cornely OA 2012	Principal	Curación clínica	Vancomicina 125 mg c/6h	No procede. Resultados no estadísticamente significativos	No procede	No procede
	Secundaria	Recurrencias	Vancomicina 125 mg c/6h	7 (14 – 5)	1.564,25 €	10.949,75 € (7.821,25 – 21.899,50)
	Secundaria	Curación global	Vancomicina 125 mg c/6h	8 (5 – 19)	1.564,25 €	12.514,00 € (7.821,25 – 29.720,75)
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado y del coste incremental o diferencial del apartado anterior.						

Según los datos de eficacia del ensayo de Cornely, por cada recurrencia evitada el coste adicional estimado, es de 10.949,75 €, aunque también es compatible con un CEI de 7.821,25 € y 21.899,50 €. Según los datos de este mismo estudio, por cada paciente curado sin recurrencias tras 40 días de seguimiento el coste adicional es de 12.514,00 €, aunque también es compatible con un CEI de 7.821,25 € y 29.720,75 €.

Datos subgrupos de interés

Se identifican como subgrupos de interés para los que se dispone de datos de eficacia, los siguientes: pacientes con edad igual o mayor de 65 años y paicotes en tratamiento concomitante con antibióticos. En la Tabla 13, se muestra los datos para cada uno de estos subgrupos.

Tabla 13. Coste de eficacia incremental en subgrupos de interés						
Referencia	Variable	Subgrupo	Medicamento con el que se compara	NNT (IC 95 %)	Coste incremental	CEI (IC 95 %)
Louie TJ 2011	Recurrencia	Pacientes ≥65 años	Vancomicina	9 (5 – 1.000)	1.564 €	14.078 € (7.821 – 1.564.250)
Cornely OA 2012	Curación clínica	Pacientes en tratamiento concomitante con antibióticos	Vancomicina	6 (4 – 63)	1.564 €	9.385 € (6.257 – 98.547)

Impacto presupuestario para el SSPA

Se ha estimado el impacto presupuestario en un horizonte temporal de un año. Se han considerado diferentes escenarios según las distintas estimaciones de los casos que serían tratados.

Tabla 14. Estimación del impacto económico en el SSPA					
Medicamento	PVP envase	Dosis día (DDD)	n.º DDD/envase	Coste DDD	Diferencia coste DDD
Vancomicina 500 mg vial	5,39 €	2 g	0,25	21,56 €	140,26 €
Fidaxomicina 200 mg c/20	1.618,15 €	0,4 g	10	161,82 €	
Pacientes con ICD tratados con VA (anual) 439,54 (calculado de [23]).					
Consumo de DDD FDX durante año: 4.395.					
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: 616.479 €.					
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5 %: 30.824 €.					

Se ha considerado el coste medio de fidaxomicina por paciente, teniendo en cuenta la pauta posológica de 200 mg/dos veces día durante 10 días. Basándonos en los datos anteriores y asumiendo una sustitución del 5 % de los pacientes tratados con vancomicina, el coste de sustituir vancomicina por fidaxomicina alcanzaría los 30.824 € y en el caso de que se sustituyese el 100 % de los tratamientos, alcanzaría aproximadamente los 616.000 € anuales.

Parte 3

Recomendaciones de uso adecuado de fidaxomicina en el tratamiento de la Infección por *Clostridium difficile*

Metodología y fases de la elaboración

El proceso de desarrollo de las recomendaciones de uso de fidaxomicina en el tratamiento de la Infección por *C. difficile* siguió las directrices de metodología mixta de elaboración-adaptación-actualización propuesta por Osteba, recogidas en el Manual de elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) del Ministerio de Sanidad y Política Social (Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N.º 2006/01). En ella se aconseja que, en una primera etapa, ante la existencia de una GPC o revisión sistemática que responda a la pregunta planteada, se evalúe su calidad y, si ésta es suficientemente robusta, se asuman sus resultados. En una segunda etapa, se proceda a buscar estudios primarios únicamente en aquellos casos en los que sea preciso completar o actualizar la información proporcionada por las GPC, revisiones sistemáticas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Este proceso se llevó a cabo en las siguientes fases:

Formulación de preguntas clínicas

El grupo elaborador identificó las siguientes preguntas clínicas a responder:

1. En pacientes adultos con infección por *C. difficile* (ICD) ¿Cuáles deberían ser los criterios a tener en cuenta para seleccionar el tratamiento antibiótico?
2. En pacientes con un episodio inicial de infección por *C. difficile* (ICD), ¿qué antibiótico se recomienda:
 - 2.1. en caso de diarrea leve?
 - 2.2. en caso de diarrea moderada o grave?
3. En pacientes con episodios recurrentes de infección por *C. difficile* (ICD), ¿qué antibiótico se recomienda:
 - 3.1. en el tratamiento de una primera recurrencia?
 - 3.2. en el tratamiento de sucesivos episodios recurrentes?
4. ¿Qué otras comorbilidades deben tenerse en cuenta en el tratamiento de la infección por *C. difficile* (ICD) con fidaxomicina?

Búsqueda bibliográfica, selección y lectura crítica

La revisión sistemática de eficacia, seguridad y eficiencia de fidaxomicina elaborada previamente y recogida en este documento, se complementó con una búsqueda específica de GPC e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

En esta etapa se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas con fecha límite junio de 2013: TRIP Database, NHS National Library of Guidelines, NGC National Guideline Clearinghouse, Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library), Health Technology Assessment (HTA) Database, MEDLINE, Fistera, GuiaSalud.

Además, se consultaron las bases de datos de publicaciones de las siguientes e agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: National Institute for Clinical Excellence (NICE), Agency for Healthcare Research and Quality (AHQR), Canadian Agency of Drugs and Technologies in Health (CADTH).

La selección de documentos a considerar en la elaboración de la guía se llevó a cabo conforme a una lista de criterios de inclusión y exclusión predefinida que se describe a continuación. Todos los documentos recuperados fueron revisados por título y resumen. Los documentos seleccionados se analizaron a texto completo.

Criterios de inclusión

- Población de referencia: Pacientes adultos con diagnóstico de infección por *C. difficile*.
- Intervención: Tratamiento con fidaxomicina.
- Comparador: Tratamiento con metronidazol o vancomicina.
- Resultados: Curación clínica al final del tratamiento, recurrencia de ICD, curación global.
- Tipo de documentos: Guías de práctica clínica basadas en la evidencia, e informes de evaluación de tecnologías basados en revisiones sistemáticas de la literatura.

Criterios de exclusión

- Anteriores a 2009 (5 últimos años).

Resultados de la búsqueda

Se localizaron 4 GPC y 1 Informe de ETS:

- *Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults*. Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2010 (7).
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI) 2009* (24).
- *Guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection*. Public Health England 2013 (6).
- *Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections*. Am J Gastroenterol. 2013 (9).
- *Vancomycin or metronidazole for treatment of Clostridium difficile infection: clinical and economic analyses*. CADTH Technol Report 2011 (8).

Posteriormente se analizó cómo respondían estos documentos a cada una de las preguntas formuladas. Cuando las guías se consideraron actualizadas, respondieron de forma clara a la pregunta, las respuestas entre las distintas guías fueron concordantes, las recomendaciones de grado alto (equivalente a A o B según la clasificación de SIGN (Anexo B)) y la recomendación se consideró aplicable a nuestro medio, se adoptó dicha recomendación. Cuando las guías no respondieron a alguna pregunta o la respuesta fue insuficiente, se realizó una búsqueda *de novo* que diese respuesta a la misma. En este segundo paso se buscaron estudios de cohortes, de casos y controles y revisiones de la literatura. En esta segunda búsqueda se seleccionaron 2 nuevos documentos (9,25).

Síntesis de la evidencia

Para cada una de las cuestiones planteadas se seleccionaron las evidencias correspondientes en los documentos seleccionados y en la revisión sistemática de eficacia, seguridad y eficiencia elaborada por el grupo (recogida en la primera parte de este documento).

A cada evidencia se les asignó el nivel de evidencia basado en los documentos de procedencia, realizando una adaptación de la taxonomía al sistema SIGN (Anexo C).

Formulación de las recomendaciones

Una vez conocidas las evidencias que respondían a las cuestiones planteadas, cuando fue posible se adoptaron las recomendaciones correspondientes de las Guías seleccionadas, adaptando su grado de recomendación al sistema SIGN (Anexo C). Para las recomendaciones *de novo*, se solicitó al grupo elaborador la formulación de una o varias recomendaciones para cada una de las preguntas y la asignación del grado de recomendación (Anexo B) de cada una de ellas.

Resultados

En pacientes adultos con infección por *C. difficile* (ICD)

¿Cuáles deberían ser los criterios clínicos a tener en cuenta para seleccionar el tratamiento antibiótico adecuado?

El tratamiento de la ICD, según las GPC seleccionadas, se debe basar en la **gravedad** de la misma; si bien, no se dispone de una escala validada y estandarizada para clasificar la gravedad de la enfermedad (8,9).

La guía de la SHEA-IDSA-2010 (*Society for Healthcare Epidemiology of America*) e *Infectious Diseases Society of America* (7) incluye como criterios de gravedad de la ICD: leucocitosis ≥ 15.000 por mm^3 y nivel de creatinina sérica $\geq 1,5$ veces la previa al episodio (basado en opinión de expertos) y como criterio de episodio inicial de ICD grave o complicado: hipotensión o shock, íleo y megacolon (basado en opinión de expertos).

La guía de la ESCMID-2009 (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) (24) considera diversos marcadores de colitis grave:

- Examen físico: fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$; rigor (temblor incontrolable y sensación de frío seguido de aumento de la temperatura corporal); inestabilidad hemodinámica (signos de shock séptico o vasodilatación); signos de peritonitis con disminución de ruidos intestinales y dolor abdominal; signos de íleo con vómitos y ausencia de paso de heces.
- Pruebas de laboratorio: leucocitosis marcada (recuento de leucocitos $>15.000/\text{mm}^3$); desviación a la izquierda (cayados $>20\%$ de leucocitos); aumento del nivel de creatinina $>50\%$ sobre el valor basal); aumento del lactato sérico.
- Colonoscopia y sigmoidoscopia: colitis pseudomembranosa.
- Imagen: distensión del intestino grueso; engrosamiento de la pared intestinal; ascitis no explicada por otras causas.

No está claro si la ICD moderada en pacientes con factores de riesgo como la edad ≥ 65 años, otras comorbilidades, ingreso en UCI e inmunodeficiencia podría considerarse como ICD grave.

La guía del *Public Health England-2013* (6) recomienda utilizar como marcadores de gravedad de la ICD: leucocitosis $>15.000/\text{mm}^3$, aumento del nivel de creatinina $>50\%$ sobre el valor basal, fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$ o evidencia de colitis grave (signos abdominales y radiológicos). Recomienda evaluar la gravedad de la ICD, cada día:

- La ICD leve no se asocia a aumento del recuento leucocitario; se asocia a menos de tres deposiciones de tipo 5–7 de la *Bristol Stool Chart* por día. (Grado de recomendación B).
- La ICD moderada se asocia a un recuento leucocitario $<15.000/\text{mm}^3$; se asocia a 3–5 deposiciones diarias. (Grado de recomendación C).

- La ICD grave se asocia a un recuento leucocitario $>15.000/\text{mm}^3$, o un aumento agudo de la creatinina sérica ($>50\%$ sobre el valor basal), o fiebre $>38,5^\circ\text{C}$, o evidencia de colitis grave (signos abdominales o radiológicos). El número de deposiciones puede ser un indicador de gravedad menor (Grado de recomendación C).
- La ICD amenazante para la vida se asocia a hipotensión, íleo incompleto o completo o megacolon tóxico. (Grado de recomendación B).

La guía del *American College of Gastroenterology-2013* (9) considera:

- ICD leve a la ICD con diarrea como único síntoma.
- ICD moderada una ICD con diarrea y algún signo o síntoma adicional no incluido en los criterios de la ICD grave o complicada.
- ICD grave cuando se presenta hipoalbuminemia ($<3\text{ g/dl}$) y sólo uno de los siguientes: recuento leucocitario $>15.000/\text{mm}^3$ o dolor abdominal.
- ICD complicada se asocia con el desarrollo de cualquiera de los siguientes criterios: admisión por ICD en una unidad de cuidados intensivos, hipotensión, fiebre $\geq 38,5^\circ\text{C}$, íleo o distensión abdominal significativa, cambios de estado mental, recuento leucocitario >35.000 o $<2.000/\text{mm}^3$, lactato sérico $>2,2\text{ mmol/l}$, o cualquier evidencia de fallo orgánico.

Una adecuada estratificación de los pacientes basada en la gravedad de la enfermedad usando estos criterios asegurará la instauración de la terapia adecuada, sin exceso de tratamiento de determinados pacientes (9).

Kelly 2012 (9), en una revisión sobre pacientes de alto riesgo de recurrencia de ICD destaca la gran utilidad clínica de predecir qué pacientes o subgrupos de pacientes presentan **riesgo de desarrollar recurrencias**. Basándose en un estudio prospectivo (25), realizado en 44 pacientes con ICD (cohorte de derivación), diseñado para desarrollar y validar una regla de predicción de recurrencias de la ICD, identifica los factores de riesgo que se asocian de forma independiente a un aumento del riesgo de recurrencia: edad >65 años; enfermedad subyacente grave y empleo de antibióticos adicionales tras la interrupción del tratamiento de la ICD. Una inmunidad inadecuada explicaría por qué los anteriores episodios de recurrencia constituyen un factor de riesgo importante para otras recurrencias de ICD.

Tabla 15. Regla de predicción clínica para la infección por <i>C. difficile</i> recurrente(25)	
Factor de riesgo	Puntuación
Edad >65	1
Enfermedad subyacente grave (puntuación del índice de Horn* de 3 ó 4)	1
Empleo de antibióticos adicionales tras la interrupción del tratamiento de la ICD	1
Añadir un punto por la presencia de cada factor de riesgo para determinar la puntuación (rango 0-3 puntos)	
*: El índice de Horn valora la gravedad de la enfermedad subyacente en 4 categorías basándose en el juicio clínico: 1 leve (enfermedad única leve); 2 moderada (más de una enfermedad grave pero de la que se espera una recuperación sin complicaciones); 3 grave (complicaciones mayores o múltiples afecciones que requieren tratamiento), 4 fulminante (enfermedad amenazante para la vida).	

La revisión sistemática de la CADTH-2011 (*Vancomycin or Metronidazole for Treatment of Clostridium difficile Infection: Clinical and Economic Analyses*) identifica como factores de riesgo para desarrollar recurrencias de ICD: edad >65 años, administración concomitante de antiácidos, mantenimiento de otros tratamientos antibióticos tras el diagnóstico de ICD (Nivel de evidencia 1+).

La persistencia de la diarrea asociada a la ICD conlleva **repercusiones clínicas** al poner en riesgo la salud del paciente agravando su enfermedad de base y/o dificultando su tratamiento y/o prolongando su hospitalización por lo que éstas deben ser tenidas en cuenta cuando se decida iniciar un tratamiento para la ICD.

Resumen de la evidencia	
4	La leucocitosis >15.000/mm ³ , la fiebre >38,5°C, el aumento de creatinina sobre el valor basal, el número de deposiciones no formadas por día y los signos abdominales o radiológicos se consideran marcadores de la gravedad de la ICD (6-8,9).
4	La edad >65 años; la enfermedad subyacente grave; y, el empleo de antiácidos y antibióticos adicionales tras la interrupción del tratamiento de la ICD se asocian a un aumento del riesgo de recurrencias (6-8).

Recomendación	
D	<p>Los criterios a tener en cuenta para iniciar el tratamiento con fidaxomicina en pacientes adultos con ICD, son tres:</p> <ol style="list-style-type: none"> Riesgo de recurrencia <ul style="list-style-type: none"> – edad >65 años – enfermedad subyacente grave (puntuación del índice de Horn* modificado de 3 ó 4) – empleo de antibióticos adicionales tras la interrupción del tratamiento de la ICD Gravedad de la recurrencia: <ul style="list-style-type: none"> – 10 o más deposiciones diarreicas al día, o – fiebre superior a 38,5°C, o – leucocitosis superior a 15.000/mm³ (no atribuible a otras causas), o – creatinina mayor de 1,5 veces la previa al episodio de diarrea asociada a ICD Repercusión clínica de la recurrencia: Persistencia de diarrea asociada a ICD pone en riesgo la salud del paciente: <ul style="list-style-type: none"> – agravando su enfermedad de base y/o – dificultando su tratamiento y/o – prolongando su hospitalización

En pacientes con un episodio inicial de infección por *C. difficile* (ICD).**¿Qué antibiótico se recomienda como de primera elección en caso de diarrea leve? ¿Y en caso de diarrea moderada o grave?**

La vancomicina y el metronidazol son los antibióticos recomendados en los episodios iniciales de ICD (6,7).

La guía de la SHEA-IDS A - 2010 (7) recoge las siguientes recomendaciones:

- Metronidazol es el fármaco de elección en episodios iniciales de ICD leve-moderada. La dosis es 500 mg/vía oral/3 veces al día, durante 10-14 días. (Grado de recomendación: A-I).
- Vancomicina es el fármaco de elección en episodios iniciales de ICD grave. La dosis es 125 mg/vía oral/4 veces al día, durante 10-14 días. (Grado de recomendación B-I).
- Vancomicina por vía oral (y vía rectal si hay íleo) con o sin metronidazol por vía intravenosa es el tratamiento de elección de la ICD grave complicada. La dosis de vancomicina es 500 mg/vía oral/4 veces al día y 500 mg en aproximadamente 100 ml de suero salino por vía rectal/6 horas mediante enema, y la dosis de metronidazol es 500 mg/vía intravenosa/8 horas. (Grado de recomendación: C-III).

La guía de la *Public Health England* - 2013 (6), recoge las siguientes recomendaciones para el tratamiento de la ICD, de acuerdo con la gravedad del episodio inicial:

- ICD leve-moderada: metronidazol oral 400-500 mg/3 veces al día, durante 10-14 días. (Grado de recomendación: A).
- ICD grave: vancomicina oral 125 mg/4 veces al día, durante 10-14 días. (Grado de recomendación A).
- ICD amenazante para la vida: vancomicina oral hasta 500 mg/4 veces al día, durante 10-14 días mediante sonda naso-gástrica o vía rectal con metronidazol 500 mg por vía intravenosa/3 veces al día.

La guía del *American College of Gastroenterology*-2013 recoge las siguientes recomendaciones para el manejo de la ICD:

- Los pacientes con ICD leve o moderada deben ser tratados con metronidazol 500 mg por vía oral, tres veces al día durante 10 días. (Recomendación fuerte, Evidencia de alta calidad).
- Los pacientes con ICD severa deben ser tratados con vancomicina 125 mg, cuatro veces al día durante 10 días (Recomendación condicional, Evidencia de calidad moderada).
- La falta de respuesta al tratamiento con metronidazol a los de 5-7 días debe llevar a la consideración de un cambio a vancomicina en dosis estándar. (Recomendación fuerte, Evidencia de calidad moderada).
- Para ICD leve o moderada en pacientes con intolerancia / alergia al metronidazol y para las mujeres embarazadas / lactantes, se debe utilizar vancomicina en dosis estándar. (Recomendación fuerte, Evidencia de alta calidad).
- En pacientes con CDI severa y complicada, que no tienen distensión abdominal importante, el tratamiento de elección es vancomicina, administrada por vía oral (125 mg cuatro veces al día) más metronidazol por vía intravenosa (500 mg tres veces al día). (Recomendación fuerte, Evidencia de baja calidad).

- En pacientes con CDI complicada con íleo o colón tóxico y / o significativa distensión abdominal el tratamiento de elección es vancomicina vía oral (500 mg cuatro veces al día) y rectal (500 mg en un volumen de 500 ml cuatro veces al día), además de metronidazol por vía intravenosa (500 mg tres veces al día) (Recomendación fuerte, Evidencia de baja calidad).

En pacientes con episodios recurrentes de infección por *C. difficile* (ICD)

¿Qué antibiótico se recomienda en el tratamiento de una primera recurrencia? ¿Y de sucesivos episodios recurrentes?

Las recurrencias aparecen en alrededor del 20 % de los pacientes tratados inicialmente con metronidazol o vancomicina. Tras la primera recurrencia, el riesgo de presentar otra infección aumenta un 45 – 60 % (6).

La guía de la SHEA-IDSA - 2010 (7), recomienda utilizar:

- En la primera recurrencia: el mismo antibiótico empleado en el episodio anterior (Grado de recomendación: AII), salvo en los casos en los que la recurrencia sea grave, en cuyo caso se recomienda utilizar vancomicina.
- En la segunda recurrencia: vancomicina (Grado de recomendación: BIII).

La guía de la *Public Health England* - 2013 (6) dado que tras la primera recurrencia aumenta el riesgo de volver a presentar recurrencias hasta un 45 – 60 %, y aun cuando no se ha demostrado la eficacia de fidaxomicina en pacientes con múltiples recurrencias, recomienda:

- En ICD recurrente (Grado de recomendación B):
 - Interrumpir –en la medida de lo posible- otros tratamientos antibióticos concomitantes para restablecer la flora intestinal normal.
 - Revisar los medicamentos gastroactivos o con efectos adversos gástricos (interrumpir los IBP si no son imprescindibles).
 - Los casos sospechosos deben ser aislados.
 - Síntomas/signos: ICD no amenazante para la vida: fidaxomicina oral 200 mg/12 horas durante 10-14 días (la eficacia de fidaxomicina en pacientes con múltiples recurrencias no está claro).
 - La elección del tratamiento se basará en decisiones locales de coste-efectividad: una alternativa es vancomicina oral 125 mg/6 horas, durante 10-14 días.
- En caso de recurrencias múltiples, especialmente si hay evidencia de malnutrición, desgaste físico, etc. (Grado de recomendación C):
 - Revisar todos los antibióticos y otros tratamientos farmacológicos (considerando interrumpir los IBP y/o otros fármacos gastroactivos).
 - Considerar un ensayo supervisado de agentes antimotilidad solos (sin síntomas abdominales o signos de ICD grave).
 - Considerar también bajo discusión con microbiología: Fidaxomicina (si no la ha recibido previamente) 200 mg/12 horas durante 10-14 días. Vancomicina siguiendo un régimen de dosis descendente de 4-6 semanas de duración.

La guía del *American College of Gastroenterology*–2013 (9), recoge las siguientes recomendaciones para el manejo de la ICD recurrente:

- La primera recurrencia de CDI se puede tratar con el mismo régimen que se utilizó para el episodio inicial. Sin embargo, si es grave se debe utilizar vancomicina. La segunda repetición debe ser tratada con un régimen pautado de vancomicina. (Recomendación condicionada, Evidencias de baja calidad).

En los dos ECA en los que se comparó fidaxomicina frente a vancomicina en el tratamiento de la ICD (10,11), fidaxomicina mostró su superioridad frente a vancomicina para reducir recurrencias, tras cuatro semanas de tratamiento ([FDX 15.4 % vs. VA 25.3 %, p=0,005] y [FDX 12.7 % vs. VA 26.9 %, p<0.001]) en pacientes con ICD. La población incluida en ambos ensayos mayoritariamente eran pacientes con un primer episodio de ICD; (sólo el 17,1 % y el 14,9 % de la población presentaron un episodio anterior de ICD, respectivamente) excluyendo también los pacientes que presentaron más de un episodio de ICD en los tres meses anteriores al inicio del estudio. Sin embargo, no se observaron diferencias en la curación clínica en pacientes con un episodio anterior de ICD, aunque fidaxomicina fue superior en la prevención de la 2ª recurrencia (FDX: 19,7 % vs. VA: 35,5 %).

Resumen de la evidencia	
1	Fidaxomicina ha mostrado su superioridad frente a vancomicina para reducir recurrencias en pacientes con ICD leve o moderada (de los cuales sólo el 15-17 % habían presentado episodios de ICD previos) (10,11).
	Fidaxomicina no ha demostrado su eficacia en pacientes con múltiples recurrencias.

Recomendaciones	
D	En pacientes con una primera recurrencia de ICD se recomienda utilizar: <ul style="list-style-type: none"> Vancomicina como primera opción. Fidaxomicina en aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - riesgo de recurrencia ≥ 2. - presencia de 1 o más criterios de gravedad de la recurrencia. - presencia de 1 o más criterios que valoran la repercusión clínica de la recurrencia.
D	En pacientes con una segunda y posteriores recurrencias de ICD se recomienda utilizar: <ul style="list-style-type: none"> Fidaxomicina como tratamiento de elección en aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - riesgo de recurrencia ≥ 2 o presencia de 1 o más criterios de gravedad de la recurrencia. - presencia de 1 o más criterios de repercusión clínica de la recurrencia.

¿Qué otras comorbilidades deben tenerse en cuenta en el tratamiento de la infección por *C. difficile* (ICD) con fidaxomicina?

La guía del *Public Health England* -2013 (6), recoge diversos estudios y metanálisis que han mostrado que los antiácidos, y en especial los IBP, pueden ser un factor de riesgo de ICD (correlación entre el grado de supresión de la acidez y el riesgo de ICD, OR:1 sin administrar ningún medicamento, OR: 1,53 (IC 95 % 1,12 – 2,10) con la administración de los agonistas de los receptores H2, OR: 1,74 (1,39 – 2,18) con la administración de los IBP una vez al día, y un OR: 2,36 (1,79 – 3,11) con la administración los IBP con mayor frecuencia). Dado que los antiácidos -especialmente los IBP- pueden ser sobre-prescritos y que con frecuencia no se

revisan los tratamientos crónicos de larga duración, recomienda interrumpir el tratamiento con IBP o revisar la necesidad de mantener el tratamiento con IBP en pacientes con ICD o con alto riesgo de ICD (Grado de recomendación B).

El empleo concomitante de antibióticos parece ser un importante factor de riesgo en el tratamiento de la ICD porque se asocia a una reducción de las posibilidades de curación, aumentando el riesgo de recurrencias y retrasando el tiempo hasta la resolución de la diarrea (8,19). Los antibióticos asociados a un mayor riesgo de desarrollar ICD incluyen clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas (8).

La continuación del tratamiento con otros antibióticos no relacionados con el tratamiento del ICD se asocia con un incremento significativo de recurrencia y por tanto debería evitarse (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta) (9).

Un análisis de diferentes subgrupos de pacientes incluidos en los ensayos pivotaes (10,11) de fidaxomicina vs. vancomicina, publicado con posterioridad (13), mostró que en pacientes con terapia antibiótica concomitante, fidaxomicina resultó más eficaz que vancomicina en la curación clínica (FDX: 90,0 % vs. VA: 79,4 %) y en la prevención de recurrencias (FDX: 16,9 % vs. VA: 29,2 %).

En otro análisis *post hoc* (16) de los ensayos pivotaes (10,11) de fidaxomicina vs. vancomicina (ITTm) en pacientes con ICD (N=1.105) se definieron dos subgrupos de pacientes en función de la presencia o ausencia de cáncer (N=183). En un análisis uni y multivariante, se compararon los efectos del tratamiento y las características de los pacientes en relación a la curación, recurrencias y respuesta clínica sostenida tras 4 semanas y el tiempo hasta la resolución de la diarrea. Los pacientes con cáncer presentaron un índice de curación más bajo, un tiempo hasta la curación de la diarrea más prolongado que los pacientes sin cáncer y un índice de recurrencia similar. La curación fue más probable con fidaxomicina que con vancomicina pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (OR: 2,0; p=0,065). El índice de recurrencia fue menos probable (OR: 0,37; p=0,018) y la respuesta sostenida más frecuente (OR: 2,56; p=0,003) que con la vancomicina, la mediana del tiempo hasta la curación de la diarrea fue mayor en los pacientes con cáncer que en los que no tienen cáncer (123 vs. 58 horas; *log-rank* p<0,001). Con fidaxomicina, la mediana del tiempo hasta la curación de la diarrea no se vio afectada significativamente por la presencia de cáncer (74 vs. 54 horas; *log-rank* p=0,145). En la población total ITTm, la edad, hipoalbuminemia, y el cáncer se asociaron inversamente con la curación en el análisis multivariante. Los autores concluyeron que en los pacientes con cáncer el tratamiento con fidaxomicina es superior al tratamiento con vancomicina con una mayor curación, mayor índice de respuesta sostenida, menor tiempo hasta la curación de la diarrea y menor índice de recurrencias.

En los ensayos clínicos pivotaes (10,11) se excluyeron a pacientes con peligro de muerte o ICD fulminante, incluyendo tan sólo ocho pacientes con colitis pseudomembranosa, por tanto la experiencia de empleo de fidaxomicina en pacientes con ICD muy grave es insuficiente (19).

La experiencia de uso de fidaxomicina en pacientes con otras comorbilidades graves, como insuficiencia hepática, insuficiencia renal o enfermedad inflamatoria intestinal, es muy limitada, existiendo en estos últimos la posibilidad de una mayor absorción sistémica de fidaxomicina (19).

Resumen de la evidencia	
	No se dispone de evidencias de uso de fidaxomicina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, ICD fulminante o muy grave.
	No existen evidencias de uso de fidaxomicina en pacientes con otras comorbilidades graves como la insuficiencia hepática o insuficiencia renal.
2++	Los antiácidos , en especial los IBP , pueden ser un factor de riesgo de ICD; habiéndose demostrado una correlación entre el grado de supresión de la acidez y el riesgo de ICD (6).
2++	El empleo concomitante de antibióticos es un importante factor de riesgo en el tratamiento de la ICD. Se asocia con una reducción de las posibilidades de curación, aumentando el riesgo de recurrencias y retrasando el tiempo hasta la resolución de la diarrea (8,19).
3	Fidaxomicina se ha mostrado más eficaz que vancomicina en la curación clínica (FDX: 90,0 % vs. VA: 79,4 %) y en la prevención de recurrencias en pacientes con ICD y terapia antibiótica concomitante (13).
3	Fidaxomicina se ha mostrado superior a vancomicina en los pacientes con ICD y cáncer (mayor índice de curación y de respuesta sostenida, menor tiempo hasta la curación de la diarrea y menor índice de recurrencias) (16).

Recomendaciones	
D	Fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave.
B	Se recomienda interrumpir o revisar el empleo de tratamientos concomitantes con inhibidores de la bomba de protones dado que favorecen el desarrollo de esta enfermedad.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Información del medicamento. DIFICLIR 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. Madrid: AEMPS; sin fecha [consultado 19 de febrero de 2012]. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=11733004>
2. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report. Dificlir. Fidaxomicin [Internet]. London: EMA; 22 sep 2011 [consultado 18 de febrero de 2012]. EMA/857570/2011 EMA/H/C/2087. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf
3. Bauer MP, Notermans DW, Van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011;377:63-73.
4. Alcalá L, Marín M, Martín A, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez MT et al. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection in Spain: a population-based survey. *J Hosp Infect*. 2011;79:13-7.
5. Arteaga A, Santa-Olalla P, Sierra MJ, Limia A, Cortés M, Amela C. Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:278–84.
6. Public Health England. Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection [Internet]. London: Public Health England; Mayo 2013 [consultado 18 de febrero de 2012]. PHE gateway number 2013043. URL: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317138914904
7. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC 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). *Infec Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431-55.
8. Christine Perras C, Tsakonas E, Ndegwa S, Conly J, Valiquette L, Farrah K. Vancomycin or metronidazole for treatment of *Clostridium difficile* infection: clinical and economic analyses. *CADTH Technology Report*. 2011(136).
9. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98.
10. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422-31.

11. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K 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.
12. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS. Comparative effectiveness of *Clostridium difficile* treatments. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;155:839-47.
13. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:440-7.
14. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(S2):S154-61.
15. Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP et al. Effect of age on treatment outcomes in *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:222-30.
16. Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of *Clostridium difficile* associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. *J Clin Oncol.* 2013;31:2493-9.
17. London New Drugs Group. Fidaxomicin (Difclir™) [Internet]. APC/DTC Briefing Document. June 2012 [consultado 18 de febrero de 2012]. URL: <http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/documents/Evidence/Drug%20Specific%20Reviews/fidaxomicin.pdf>
18. Anónimo. Fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infections. *DTB.* 2012; 50:130-2.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin. Evidence summary: new medicine [Internet]. Manchester: NICE. 13 July 2012. [consultado 26 de febrero de 2013]. URL: <http://publications.nice.org.uk/clostridium-difficile-infection-fidaxomicin-esnm1/overview>
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final CDEC Recommendation. Fidaxomicin [Internet]. Ottawa (ON): CADTH. Nov 2012. [consultado 19 de febrero de 2013]. Common Drug Review. URL: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Dificid_December_21_12.pdf
21. Scottish Medicines Consortium (SMC) Fidaxomicin 200mg film-coated tablets (Difclir®) SMC No. (791/12). Glasgow: SMC; 08 June 2012 [consultado 26 de febrero de 2013]. URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fidaxomicin_Difclir_FINAL_June_2012_for_website_new.pdf
22. Butler M, Bliss D, Drekonja D, Filice G, Rector T, MacDonald R, et al. Effectiveness of early diagnosis, prevention, and treatment of *Clostridium difficile* infection. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. Comparative effectiveness review; 31.
23. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Coste de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2013;87:25-33.

24. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1067-79.
25. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? Clin Microbiol Infect 2012;18(Supp 6): 21-7.
26. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. Gastroenterology 2009;136:1206-14.

Anexos

Anexo A. Estrategia documental

Bases de datos consultadas

PUBMED

Estrategia de búsqueda

- #42 Search (#3) OR #30 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Comparative Study; Meta-Analysis; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies; Humans
- #31 Search (#3) OR #30
- #30 Search (#26) AND #29
- #29 Search ("Metronidazole"[Mesh]) OR "Vancomycin"[Mesh]
- #26 Search ("lipiarmycin" [Supplementary Concept]) AND "*Clostridium difficile*"[Mesh]
- #4 9 document(s)
- #3 (#1) AND #2 Sort by: PublicationDate
- #2 (metronidazole) OR vancomycin
- #1 (fidaxomicin) AND *Clostridium difficile*

EMBASE

Estrategia de búsqueda:

- #8 #7 AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim
- #7 #3 OR #6
- #6 #4 AND #5
- #5 metronidazole:ab,ti OR vancomycin:ab,ti
- #4 clostridium:ab,ti AND fidaxomicin:ab,ti
- #3 #1 AND #2
- #2 'metronidazole'/exp/mj OR 'vancomycin'/exp/mj
- #1 '*Clostridium difficile*'/exp/mj AND 'fidaxomicin'/exp/mj

The Cochrane Library

Estrategia de búsqueda:

- #1 fidaxomicin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #2 clostridium:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #6 MeSH descriptor: [*Clostridium difficile*] explode all trees
- #7 #2 or #6
- #8 #1 and #7

Iowa Drug Information Service (IDIS)

(Actualización: 1996-2012, diciembre)

Estrategia de búsqueda:

Drugs: "FIDAXOMICIN 8122950" AND ("METRONIDAZOLE 8320004" OR "VANCOMYCIN 8122813")

Disease: "CLOSTRIDIUM"

Descriptor: "STUDY RANDOMIZE ADULT 135" OR "STUDY RANDOMIZE GERIATRIC 137" OR "STUDY RANDOMIZE PEDIATRIC 136" OR "META-ANALYSIS 145" OR "SYSTEMATIC REVIEW 161"

Resultados: 13

Otras fuentes*

- *European Medicines Agency (EMA): EPAR*
- *Boletines ISDB*
- *National Health Service Evidence (NHS Evidence): Evaluación de medicamentos*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Haute Autorité de Santé (HAS): Commission Transparence*
- *Medical Letter on Drugs and Therapeutics*
- *National Prescribing Service- Rational Assessment of Drug and Research (NPS-RADAR)*
- *Therapeutics Letter of Therapeutics Initiative*
- *ADIS International: Clinical Trials Insight*
- *Micromedex: Drugdex*
- *Trip Database*
- *Base de datos Génesis: boletines*

* Buscador: fidaxomicina

Anexo B: Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)*

Niveles de evidencia	
1++	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la Guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicables a la población diana de la Guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la Guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++.
D	Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

* Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SGIN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013 [consultado febrero 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>

Anexo C: Niveles de evidencia y grados de recomendación utilizados en las guías consultadas: SHEA-IDSA (*Society for Healthcare Epidemiology of America*) (7) y PHE (*Public Health England*) (6)

(Canadian Task Force on Preventative Health Care)

Calidad de la evidencia

- I: Evidencia de \geq un ensayo clínico controlado aleatorio apropiado.
- II: Evidencia de \geq un ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohorte o de casos-contróles (preferiblemente de más de un centro); de series de casos; o de buenos resultados de estudios no controlados.
- III: Evidencia de opiniones de autoridades reconocidas, basadas en su experiencia clínica, estudios descriptivos, o de informes de comités de expertos.

Fuerza de la recomendación

- A: Buena evidencia para apoyar una recomendación.
- B: Moderada evidencia para apoyar una recomendación.
- C: Pobre evidencia para apoyar una recomendación.

Anexo D. Formulario de declaración de conflicto de intereses

Todas las preguntas formuladas a continuación hacen referencia a los tres últimos años y al indicar empresa farmacéutica y/o industria sanitaria interesan los conflictos en relación con el medicamento o medicamentos a evaluar y sus alternativas terapéuticas.

- ¿Está o ha estado trabajando en los últimos tres años para alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿en qué cargo? y ¿en qué empresa/s?

- ¿Ha aconsejado o aconseja directa o indirectamente a alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿a quién y cuánto fue el importe que le otorgaron?

- ¿Ha recibido usted alguna beca por alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y cuál fue la cuantía de la beca?

- ¿Ha recibido usted honorarios de alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional por su participación en conferencias y seminarios, o por la escritura de artículos o editoriales?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y qué cantidad?

- ¿Ha recibido usted alguna remuneración económica o en bienes (equipos o viajes) por alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, sin realizar un trabajo científico a cambio?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

- Aparte de su trabajo, ¿ha recibido o recibe usted o la institución dónde usted desempeña su función soporte financiero para trabajos de investigación por parte de de empresas farmacéuticas o industrias sanitarias?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

- ¿Posee acciones o algún interés comercial en alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿en qué empresa y cuál es el valor actual de sus acciones?

- ¿Algún familiar cercano (pareja o hijos) mantiene una relación de las citadas en las preguntas anteriores con alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, explicar las relaciones que presentan un conflicto de intereses potencial.

Por la presente confirmo mediante mi firma que he proporcionado todos los detalles requeridos de manera veraz. Además, otorgo el consentimiento para que se publique la información declarada de forma resumida, sin indicar los detalles específicos*.

Fecha:

Firma:

** **NOTA:** No se consideran incluidas en la declaración de conflicto de intereses ni las ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos, ni la participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas.*

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

