

# Fidaxomicina

Nuevo tratamiento en la infección por *Clostridium difficile*

Informe Génesis y valoración por parte del grupo AFINF

M<sup>a</sup> Victoria Gil Navarro  
3 de Octubre de 2012

AF<sub>inf</sub>

57

/ CONGRESO NACIONAL  
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA  
HOSPITALARIA /  
ENCUENTRO IBEROAMERICANO  
DE FARMACEUTICOS DE HOSPITAL

/ BILBAO DEL  
2 AL 5 DE OCTUBRE  
DE 2012 /

# + Infección *Clostridium difficile*

Eliminar causa (tratamiento  
antibiótico)

Leve: Metronidazol

Moderada grave: Vancomicina

Recaída: retratar

Otras: enemas vancomicina



**Nombre genérico:** Fidaxomicina (también conocido como OPT-80 y PAR-101)

**Nombre comercial:** Difclir®

**Laboratorio:** Astellas Pharma Europe BV

**Grupo terapéutico:** A07A - ANTIINFECCIOSOS INTESTINALES. A07AA - Antibióticos

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Pendiente de definir

**Vía de registro:** Centralizado

### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad con IVA PVL
Comprimidos 200 mg	20 comprimidos	688048	Pendiente	Pendiente



### Características comparadas con otros medicamentos similares

Nombre	Metronidazol	Vancomicina	Vancomicina
Presentación	Metronidazol 250 mg comp	Vancomicina 1 g vial	Vancomicina 1 g vial
Posología	500 mg c/8h Vía oral	125 mg c/6h Vía oral	250 mg c/6h Vía oral
Características diferenciales	Ninguna	Ninguna	Ninguna



# ENSAYOS CLÍNICOS

OPT-90 Phase 2A	Open-label, randomized study No control	4 sites (2 USA, 2 Canada)	48/41 50 mg q12h 16/12 100 mg q12h 16/13 200 mg q12h 16/16	CDI	18/30 Age 54.9 (18-90) 43W/2B/ 1A/20	10 days	Fidaxomicin 50 mg q12h 100 mg q12h 200 mg q12h Oral	Twice daily dosing
101.I.C. 003	Randomized, double-blind, comparative study Vancomycin control	68 sites (52 USA, 16 Canada)	Fidaxomicin 300/280 Vancomycin 323/295	CDI	263/333 Age 61.6 (18-94) 519W/63B/ 11A/30	10 days	Fidaxomicin 200 mg q12h Vancomycin 125 mg q6h Oral	Fidaxomicin: twice daily dosing Vancomycin: four times daily
101.I.C. 004	Randomized, double-blind, comparative study Vancomycin control	86 sites (30 USA, 12 Belgium, 11 Canada, 6 France, 8 Germany, 3 Italy, 5 Spain, 2 Sweden, 9 UK)	Fidaxomicin 264/233 Vancomycin 260/234	CDI	199/310 Age 63.4 (18-94) 470W/34B/ 3A/20	10 days	Fidaxomicin 200 mg q12h Vancomycin 125 mg q6h Oral	Fidaxomicin: twice daily dosing Vancomycin: four times daily



<b>OPT-80 Phase 2A</b>	Open-label, randomized study No control	4 sites (2 USA, 2 Canada)	48/41 50 mg q12h 16/12 100 mg q12h 16/13 200 mg q12h 16/16	CDI	18/30 Age 54.9 (18-90) 43W/2B/ 1A/20	10 days	Fidaxomicin 50 mg q12h 100 mg q12h 200 mg q12h Oral	Twice daily dosing
----------------------------	---	---------------------------------	--	-----	--	---------	---	-----------------------

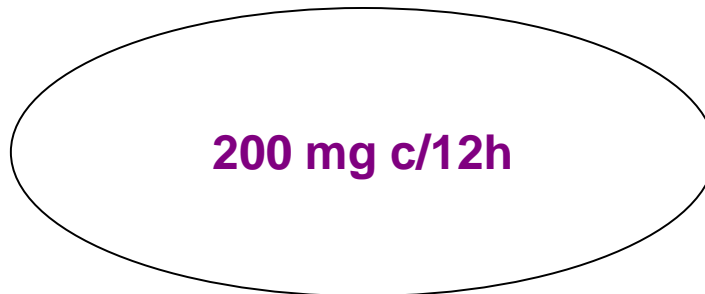
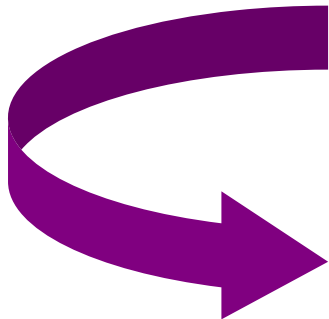
**Table 18: Clinical Cure and Relief of Symptoms of CDI in Study OPT-80 Phase 2A (mITT Population)**

	Fidaxomicin 100 mg/day N = 16		Fidaxomicin 200 mg/day N = 16		Fidaxomicin 400 mg/day N = 15	
	n	%	n	%	n	%
Clinical cure	12	(75.0)	13	(81.3)	15	(100.0)
Relief of symptoms						
Relief	6	(37.5)	8	(50.0)	13	(86.7)
No Relief	9	(56.3)	6	(37.5)	2	(13.3)
Unknown	1	(6.3)	2	(12.5)	0	(0.0)

Note: Clinical cure was imputed to failure for subjects who discontinued the study during treatment.

Relief of symptoms of CDI was defined as  $\leq 3$  bowel movements per day without other associated signs and symptoms such as fever, abdominal pain and elevated white blood cells (WBC) by Day 10 of the study.

Patients with any of these symptoms remaining by Day 10 were considered No Relief.



101.1.C.003	Randomized, double-blind, comparative study Vancomycin control	68 sites (52 USA, 16 Canada)	Fidaxomicin 300/280 Vancomycin 323/295	CDI	263/333 Age 61.6 (18-94) 519W/63B/ 11A/30	10 days	Fidaxomicin 200 mg q12h Vancomycin 125 mg q6h Oral	Fidaxomicin: twice daily dosing Vancomycin: four times daily
101.1.C.004	Randomized, double-blind, comparative study Vancomycin control	86 sites (30 USA, 12 Belgium, 11 Canada, 6 France, 8 Germany, 3 Italy, 5 Spain, 2 Sweden, 9 UK)	Fidaxomicin 264/233 Vancomycin 260/234	CDI	199/310 Age 63.4 (18-94) 470W/34B/ 3A/20	10 days	Fidaxomicin 200 mg q12h Vancomycin 125 mg q6h Oral	Fidaxomicin: twice daily dosing Vancomycin: four times daily



Diarrea (>3 deposiciones 24h previas)  
+Toxina A o B (48 h antes randomización)

-Amenaza de vida  
-Megacolon tóxico.  
-> 1 recurrencia en 3 meses previos  
-Enfermedad de Crohn.





## Variable de eficacia principal:

**Curación** en el grupo de pacientes por intención de tratar modificado (mITT) y en el grupo de pacientes por protocolo (PP) al final del tratamiento

## Variables de eficacia secundarias:

**Recurrencia** de la infección en las 4 semanas siguientes al final del tratamiento y la **curación global** en ambos grupos (mITT y PP)

# Variable principal

**Table 26: Summary of Clinical Cure Rates at End of Therapy for the Pooled Phase 3 Studies**

	101.1.C.003			101.1.C.004			Pooled 003 and 004		
	Fidaxo- micin n/N (%)	Vancomycin n/N (%)	Difference 95% CI <sup>1</sup> n/N (%)	Fidaxo- micin n/N (%)	Vancomycin n/N (%)	Difference 95% CI <sup>1</sup> n/N (%)	Fidaxo- micin n/N (%)	Vancomycin n/N (%)	Difference 95% CI <sup>3</sup> n/N (%)
PP populati on	244/265 (92.1)	254/283 (89.8)	2.3	198/216 (91.7)	213/235 (90.6)	1.0	<b>442/481 (91.89)</b>	<b>467/518 (90.15)</b>	1.74
95% CI <sup>2</sup>	(88.1, 94.8)	(85.2, 92.4)						(87.20, 92.49)	<b>(-1.84, 5.28)</b>
mITT populati on	253/287 (88.2)	265/309 (85.8)	2.4	221/252 (87.7)	223/257 (86.8)	0.9	<b>474/539 (87.94)</b>	<b>488/566 (86.22)</b>	1.72
95% CI <sup>2</sup>	(83.8, 91.4)	(81.4, 89.2)	(-3.1, 7.8)	(83.0, 91.2)	(82.0, 90.4)	(-4.9, 6.7)	(84.84, 90.48)	(83.06, 88.87)	<b>(-2.25, 5.67)</b>

**Fidaxomicina no inferior a vancomicina**

<sup>1</sup> The lower bound of the 2-sided 95% CI is equivalent to the lower bound of the planned 1-sided 97.5% CI for the difference in cure rates.

<sup>2</sup> 2-sided 95% point estimate confidence interval surrounding the cure rate.

<sup>3</sup> 2-sided 95% CI around the difference in response rates.

## Variables secundarias

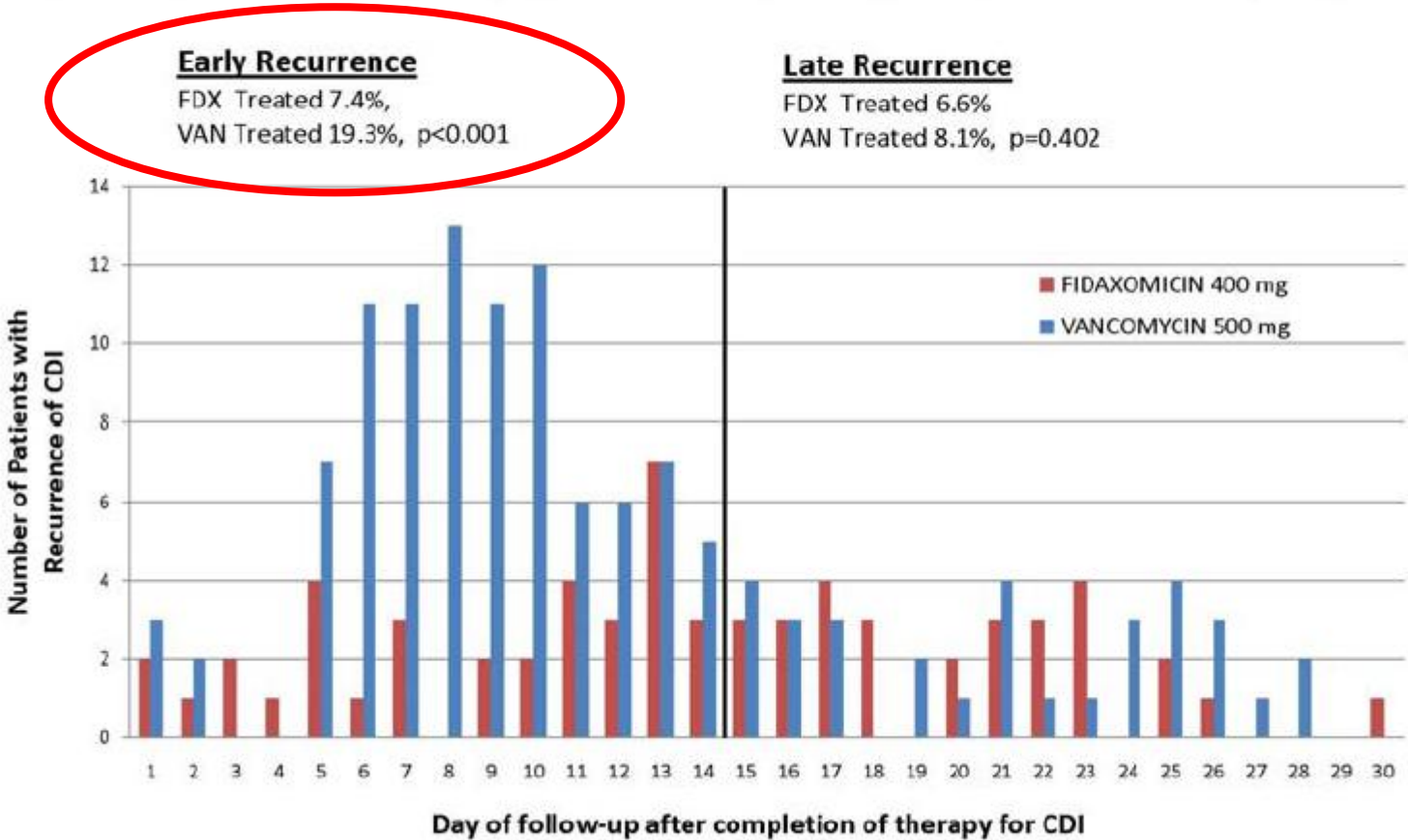
**Table 27: Summary of CDI Recurrence Rates in the Phase 3 Studies**

	<b>101.1.C.003</b>			<b>101.1.C.004</b>			<b>Pooled 003 and 004</b>		
	Fidaxo- micin n/N (%)	Vanco- mycin n/N (%)	Differen- ce 95% CI n/N (%)	Fidaxo- micin n/N (%)	Vanco- mycin n/N (%)	Differen- ce 95% CI n/N (%)	Fidaxo- micin n/N (%)	Vanco- mycin n/N (%)	Differen- ce 95% CI n/N (%)
mITT populati on	39/253 (15.4)	67/265 (25.3)	-9.9	28/221 (12.7)	60/223 (26.9)	-14.2	67/474 (14.14)	127/488 (26.02)	-11.89
95% CI	(11.5, 20.4)	(20.4, 30.9)	(-16.6, -2.9)	(8.9, 17.8)	(21.5, 33.1)	(-21.4, -6.8)	(11.22, 17.65)	(22.25, 30.19)	(-16.83, -6.84)
P-value			0.005			<0.001			<0.001
PP populati on	28/211 (13.3)	53/221 (24.0)	-10.7	23/180 (12.8)	46/182 (25.3)	-12.5	51/391 (13.04)	99/403 (24.57)	-11.52
95% CI	(9.3, 18.6)	(18.8, 30.1)	(-17.9, -3.3)	(8.6, 18.5)	(19.5, 32.1)	(-20.3, -4.4)	(9.99, 16.85)	(20.53, 29.10)	(-16.83, -6.09)
P-value			0.004			0.002			<0.001



**Figure 4:**

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



**Recaída**

**Reinfección**

# Variables secundarias

**Table 28: Summary of Global Cure Rates in the Phase 3 Studies**

	<b>101.1.C.003</b>			<b>101.1.C.004</b>			<b>Pooled 003 and 004</b>		
	Fidaxo- micin n/N (%)	Vanco- mycin n/N (%)	Differen- ce 95% CI <sup>1</sup>	Fidaxo- micin n/N (%)	Vanco- mycin n/N (%)	Differen- ce 95% CI <sup>1</sup>	Fidaxo- micin n/N (%)	Vanco- mycin n/N (%)	Differen- ce 95% CI <sup>1</sup>
mITT populati- on 95% CI <sup>2</sup> P-value	214/287 (74.6) (69.2, 79.3)	198/309 (64.1) (58.6, 69.2)	10.5  (3.1, 17.7) 0.006 <sup>3</sup>	193/252 (76.6) (71.0, 81.4)	163/257 (63.4) (57.4, 69.1)	13.2  (5.2, 20.9) 0.001 <sup>4</sup>	407/539 (75.51) (71.62, 79.02)	361/566 (63.78) (59.66, 67.71)	11.73  (6.32, 17.04) <0.001 <sup>4</sup>
PP populati- on 95% CI <sup>2</sup> P-value	206/265 (77.7) (72.3, 82.3)	190/283 (67.1) (61.5, 72.3)	10.6  (3.1, 17.9) 0.006 <sup>3</sup>	172/216 (79.6) (73.7, 84.5)	154/235 (65.5) (59.2, 71.3)	14.1  (5.9, 22.1) <0.001 <sup>4</sup>	378/481 (78.59) (74.61, 82.09)	344/518 (66.41) (62.15, 70.42)	12.18  (6.66, 17.59) <0.001 <sup>4</sup>

<sup>1</sup> 2-sided 95% CI around the difference (fidaxomicin minus vancomycin) in global cure rates.

<sup>2</sup> 2-sided 95% point estimate CI surrounding the global cure rate.

<sup>3</sup> 2-tailed z-Test for two population proportions based on the normality assumption.

<sup>4</sup> p-value from Chi-square test of difference in global cure rates between fidaxomicin and vancomycin.

Note: The global cure rate was defined as the percentage of patients who achieved cure and did not have a recurrence at any time up to the post-study visit.

# + Análisis por subgrupos



## ■ Variable principal:

### ■ Menor tasa de curación:

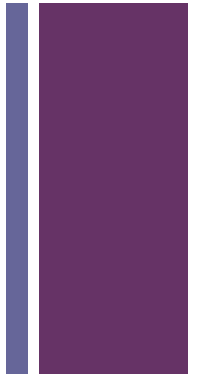
- >65 años
- Severidad de la enfermedad basal
- Pacientes ingresados
- Con antibióticos concomitantes
- Cepa NAP1/B1/027

Sin diferencias  
en ambos  
grupos

## ■ Variables secundarias:

### ■ Menor tasa de recaídas en el grupo de Fidaxomicina:

- >65 años
- Episodios previos de ICD
- uso de antibióticos en las 24 horas antes de iniciar el estudio
- Tratamiento concomitante con antibióticos sistémicos
- Pacientes hospitalizados
- Pacientes con cepa no NAP1/B1/027. Sin existir diferencias en el subgrupo de pacientes con la cepa NAP1/B1/027.



# Validez interna

- Diseño adecuado
- Comparador adecuado
- Seguimiento sólo hasta 30 días

# Validez externa

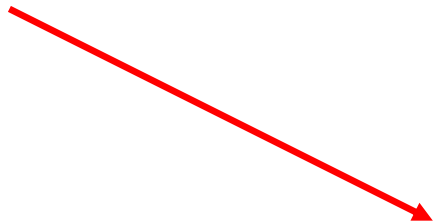
- Prevalencia de cepas NAP1/B1/027 diferentes en España
- Pacientes más graves no incluidos en los ensayos



# SEGURIDAD

-Tres estudios en fase 1 en voluntarios sanos, un estudio en fase 2 y dos ensayos en fase 3

- No diferencias Fidaxomicina vs Vancomicina
  - Dolor abdominal (5,7% vs 3,1%), y el estreñimiento (3,7% vs 1,7%)
  - En el estudio en fase 2 se vio una tendencia a un aumento del intervalo QT con la dosis.
  - No diferencias en los ensayos fase 3



**Vigilancia post-comercialización**





# + ÁREA ECONÓMICA



Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Metronidazol 250 mg comprimidos	Vancomicina 500 mg vial	Fidaxomixina 200 mg comprimidos
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	0,08 €	5,39 €	159,33 €**
<b>Posología</b>	500 mg c/8h	125 mg c/6h	200 mg c/12h
<b>Coste día</b>	0,51 €	5,39 €	318,66 €
<b>Coste tratamiento completo (10 días)</b>	5,10 €	53,9 €	3186,6 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia:</b>	3.181,50 €	3132,7 €	-

\*\* Precio actual de adquisición en España como medicamento extranjero. Agencia Española del medicamento y productos sanitarios. Medicamentos en situaciones especiales.  
<https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do> Fecha de consulta 11 de Septiembre de 2012



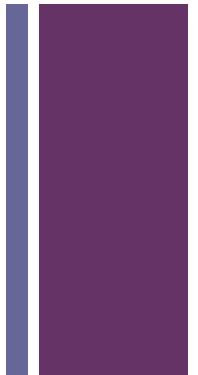
# COSTE EFICACIA INCREMENTAL



Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicament o con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
003 y 004	Eficacia	Variable principal: Curación (Población por intención de tratar y población por protocolo)	Vancomicina 125 mg c/6h	No procede por resultados no estadísticamente significativos	No procede	No procede
	Eficacia	Variable secundaria: recurrencias	Vancomicina 125 mg c/6h	8 (6- 15)	3132,7 €	25061 € (18796-46990)
	Eficacia	Variable secundaria: curación global	Vancomicina 125 mg c/6h	9 (6-16)	3132,7 €	28194 € (18796-50123)



# CONCLUSIONES



## Aspectos Positivos

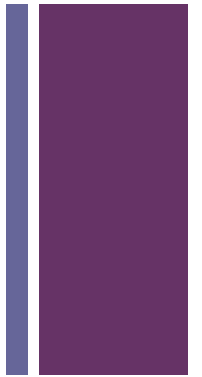
- Actividad sobre la toxina
- Uso específico en infección por *Clostridium difficile* (muy selectivo)
- Limitar el uso de antibióticos con otras indicaciones
- Menor número de recaídas en determinadas cepas
- Eficacia no inferior al comparador (vancomicina)

## Aspectos Negativos

- EC: exclusión de pacientes de alto riesgo
- Periodo de seguimiento corto (60 días)
- No superioridad
- Coste
- Menor experiencia (seguridad)



# LUGAR EN TERAPÉUTICA



- Pacientes con más de 3 recurrencias de CDI, que estén inmunodeprimidos, tengan megacolon tóxico o enfermedad de Chron y que además el fracaso terapéutico de esa nueva recaída o reinfección pueda poner en peligro la vida del paciente.
- Al ser una población no incluida en los ensayos clínicos y debido al alto impacto económico, si solicitan el tratamiento para algún paciente con las características anteriores, debe ser evaluado individualmente por la Comisión de Infecciones/Farmacía en cada hospital.