



Cohorte des patients traités par Fidaxomicine au CHRU de Lille



*Maladies Infectieuses
CHRU - Faculté de Médecine
Lille*

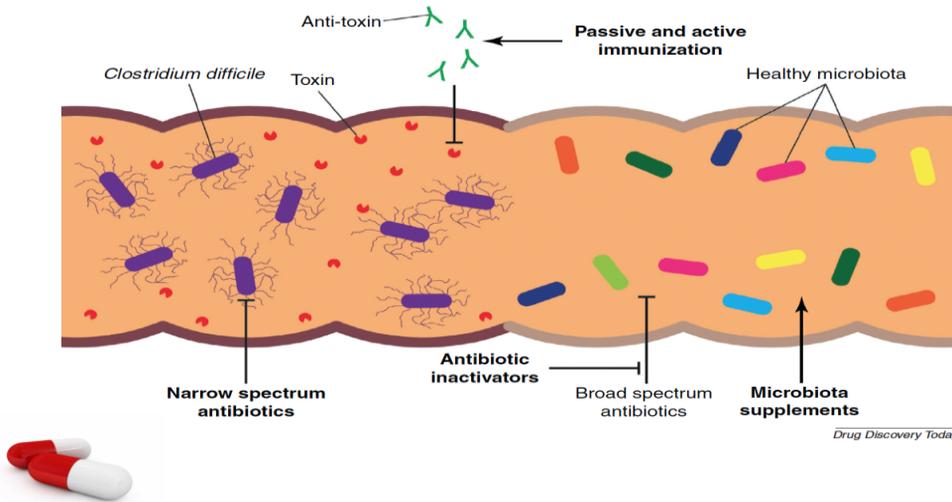


Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **Intérêts financiers :**
 - Participation congrès, boards : Astellas, Pfizer, Therabel
 - Financement Recherche (EA 7366): Astellas, Fondation pour la recherche médicale, GlycoMimetics, Sanofi, Vaincre la Mucoviscidose
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : Astellas, Pfizer, Sanofi R&D**
- **Intérêts indirects : aucun**



16^{es} Journées Nationales d'Infectiologie, Nancy
du 10 au 12 juin 2015



Fidaxomicine

- ✓ Nouvelle famille: macrocycliques
- ✓ Faible absorption orale, hautes concentration (>5000 x CMI)(Sears P , CID 2012)
- ✓ Spectre étroit
 - *C. difficile*
 - *C. perfringens*
 - CG+ anaérobies
 - Faible activité sur CG+ aérobies
- ✓ Faible fréquence de mutation < 2. 10⁸
- ✓ Spores:
 - ✓ Bloque spécifiquement le mécanisme de sporulation (Babakhani F, CID 2012)
 - ✓ Réduit rapidement la quantité de formes végétatives, réduction de la formation de spores (Chilton C, JAC 2014)



Sullivan KM Ann Pharmacother 2010; 44: 352

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O., Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D., Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D., for the OPT-80-003 Clinical Study Group*

- ✓ Fidaxomicine (200 mg/12 h) vs vancomycine (125 mg/6 h)
 - 10 jours
- ✓ Inclusion
 - Adulte
 - Diagnostic confirmé d'ICD
 - Diarrhée
 - Présence de toxine dans les selles
 - Premier épisode ou première récurrence
- ✓ Exclusion :
 - Leucocytes > 30 000/mm³
 - T > 40° C, choc septique, déshydratation +++
 - Mégacôlon toxique



N Engl J Med 2011;364:422-31.

Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial

Oliver A Cornely, Derrick W Crook, Roberto Esposito, André Poirier, Michael S Somero, Karl Weiss, Pamela Sears, Sherwood Gorbach, for the OPT-80-004 Clinical Study Group

- ✓ Critères d'évaluation :
 - Primaire : guérison clinique à la fin du traitement (**non infériorité**)
 - Secondaires: récurrence et guérison soutenue à **J30 post traitement (supériorité)**
- ✓ Récidive
 - Réapparition d'une diarrhée dans les 30j + Présence de la toxine + Nécessité de retraiter

Lancet Infect Dis 2012; 12: 281-89

Gravité à l'inclusion

n (%)	Etude 003		Etude 004	
	FDX (287)	Vanco (309)	FDX (252)	Vanco (257)
Légère	64 (22.3)	80 (25.9)	77 (30.6)	95 (37)
Modérée	111 (38.7)	106 (34.3)	82 (32.5)	73 (28.4)
Sévère	112 (39)	123 (39.8)	90 (35.7)	88 (34.2)

Gravité:

- ✓ Légère: 4-5 selles non moulées/j ou leuco > 12 000
- ✓ Modérée: 6-9 selles non moulées/j ou leuco > 12 et ≥ 15 000
- ✓ Sévère: > 10 selles non moulées/j ou leuco ≥ 15 000

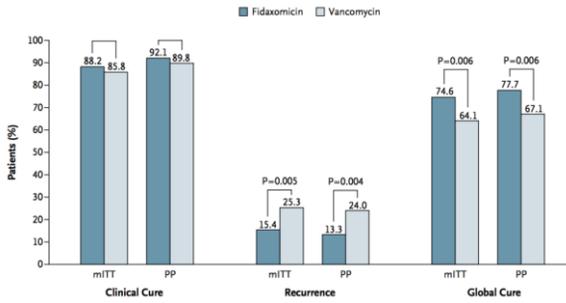


N Engl J Med 2011;364:422-31.

Lancet Infect Dis 2012; 12: 281-89

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

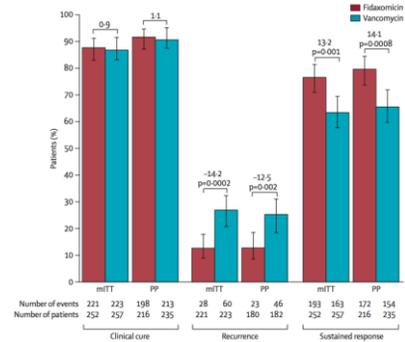
Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O., Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D., Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D., for the OPT-80-003 Clinical Study Group*



N Engl J Med 2011;364:422-31.

Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial

Oliver A Cornely, Derrick W Crook, Roberto Esposito, André Poirier, Michael S Somero, Karl Weiss, Pamela Sears, Sherwood Gorbach, for the OPT-80-004 Clinical Study Group



Lancet Infect Dis 2012; 12: 281-89



- ✓ Non infériorité sur la guérison clinique
- ✓ Diminution significative du nombre de récurrences

Récurrences

	FDX	Vanco	p
Episode antérieur			
Aucun	14.2 %	24%	0.05
Un	21.4 %	31.2%	0.3
Antibiotique concomitant			
Non	17.3 %	27.8%	0.1
Oui	14.5 %	24.0%	0.03

N Engl J Med 2011;364:422-31.

	FDX	Vanco	p
Episode antérieur			
Aucun	11.4%	25.7%	0.0004
Un	18.9 %	34.4%	0.3
Antibiotique concomitant			
Non	10.2 %	28.6%	NS
Oui	17.6 %	21.8%	NS

Lancet Infect Dis 2012; 12: 281-89



Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin

Oliver A. Cornely,¹ Mark A. Miller,² Thomas J. Lewis,^{3,4} Derrick W. Crook,^{5,6} and Sherwood L. Gorbach^{7,8}

- ✓ Two phase 3 randomized, double-blind trials were conducted at 154 sites in the United States, Canada, and Europe

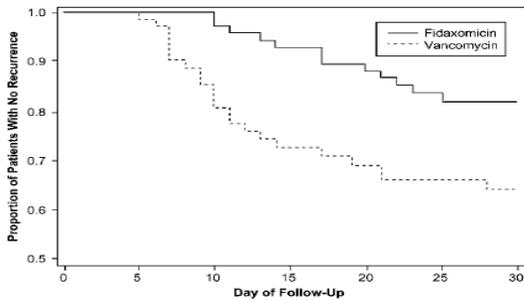


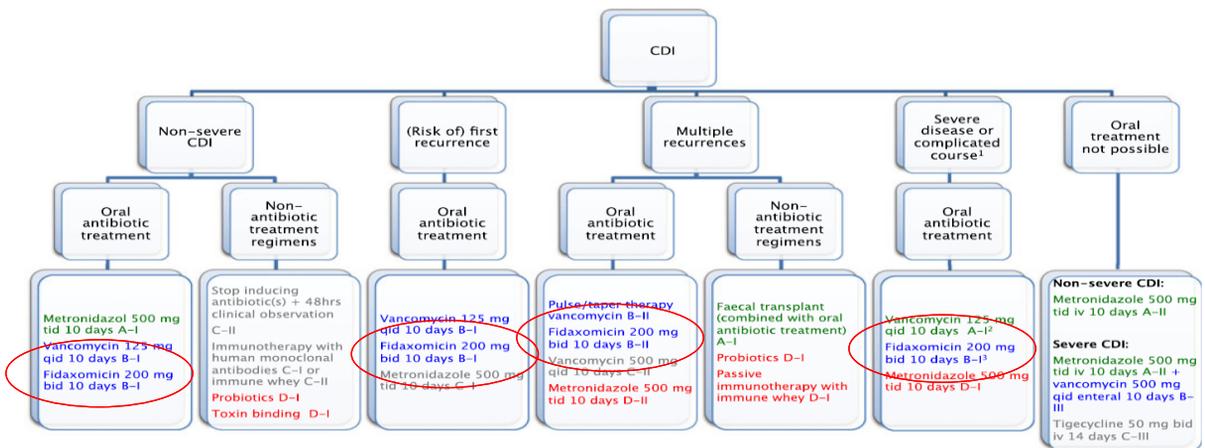
Table 3. Time to Recurrence Following Fidaxomicin vs Vancomycin Treatment in Patients With 1 Prior Episode of *Clostridium difficile* Infection

Endpoint	Fidaxomicin	Vancomycin	P Value
Cured and evaluated for recurrence	n = 66	n = 62	
Recurrence within 14 days of follow-up	5/66 (7.6%)	17/62 (27.4%)	.003
No recurrence within 14 days	n = 61	n = 45	
Recurrence from 15 to 28 days	8/61 (13.1%)	5/45 (11.1%)	
Censored at 28 days (no recurrence)	53/66 (80.3%)	40/62 (64.5%)	

Clinical Infectious Diseases 2012;55(S2):S154-61

Strength	Definition
A	Strongly supports a recommendation for use
B	Moderately supports a recommendation for use
C	Marginally supports a recommendation for use
D	Supports a recommendation AGAINST use

Quality of evidence	Definition
2a: Level I	Evidence from at least one properly designed randomized, controlled trial.
II	Evidence from at least one well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-control analytic studies (preferably from more than one centre); from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments.
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies, or reports of expert committees.



Debast SB, et al. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl 2):1-26.

BG038



Matériels et Méthodes

- ✓ CHRU Lille: 2965 lits
- ✓ 1^{er} octobre 2013-15 mars 2015
- ✓ Fidaxomicine disponible depuis Novembre 2012
 - Prescription nominative
 - Pas d'avis infectiologique systématique
- ✓ Etude prospective monocentrique observationnelle de cohorte
 - Tout patient avec un diagnostic confirmé d'ICD
 - Traité par Fidaxomicine





Matériels et Méthodes

✓ Patients:

- Identification par la pharmacie
- Consentement et données initiales collectée par l'équipe mobile
- Suivi à 10 semaines après inclusion
- Fidaxomicine 200mg/12h

✓ Définition de l'ICD

- Diarrhée (>3 selles non formées au moins 2 jours consécutifs)
- et
- PCR positive (Xpert, Cepheid)



Définitions

✓ Sévérité

- Température >38° C,
- Ascite,
- Sepsis sévère,
- Leuco >15000/mm³,
- Créat x1.5/base,
- Albumine <30 mg/L,
- Lactate >2mmol/L,
- Distension colique >6cm,
- Colite pseudomembraneuse

✓ Complicqué

- Admission en réanimation, ileus ou mégacolon toxique,
- Choc septique,
- Lactate >5 mmol/L,
- Décès,
- Chirurgie

✓ Fdr récurrences

- Age >65 ans,
- Pathologie sous jacente,
- Antibiothérapie concomitante,
- Antécédent d'ICD





Définitions

- ✓ Critères de jugement
 - Guérison: résolution de la diarrhée (≤ 3 selles formées sur les 48h) sans recours au traitement dans les 48h après son arrêt
 - Récurrence: nouvel épisode après guérison clinique dans les **10 semaines** avec toxine positive + Retraitement
- ✓ Cohorte
 - Théorique: exclusion des formes compliquées et >1 récurrence
 - Totale



Population

Paramètre		n (%)	Etudes pivots	
Age (années)		71 (56-79)	60.3/64.3	★
Sexe	<i>Femme</i> <i>Homme</i>	42 (53) 38 (47)	(57%/58%)	★
Comorbidité	<i>Index de Charlson</i> <i>Immunodépression</i>	5 (3-8) 27 (34)		★
Histoire ICD	<i>Premier épisode</i>	46 (58)	83.3%/84.1	
	<i>Récurrence</i>	34 (42)	%	
	<i>-1e récurrence</i>	23 (29)	16.7%/15.9	
	<i>-2e récurrence</i>	5	%	
	<i>-3e récurrence</i>	4		
	<i>->3 récurrence</i>	2		





Population

Paramètre		n (%)	Etudes pivots
Antibiothérapie <3 mois		70 (88)	
ICD nosocomiale		65 (81)	
Souche B1/NAP1/027		9	
Antibiothérapie concomitante		44 (55)	44%/59%
Traitement anti acide concomitant		52 (65)	
Fdr de récurrence		76 (95)	
Forme clinique	Légère à modérée	34 (43)	61%/74.3%
	Sévère	33 (41)	39%/25.7%
	Compliquée	13 (16)	

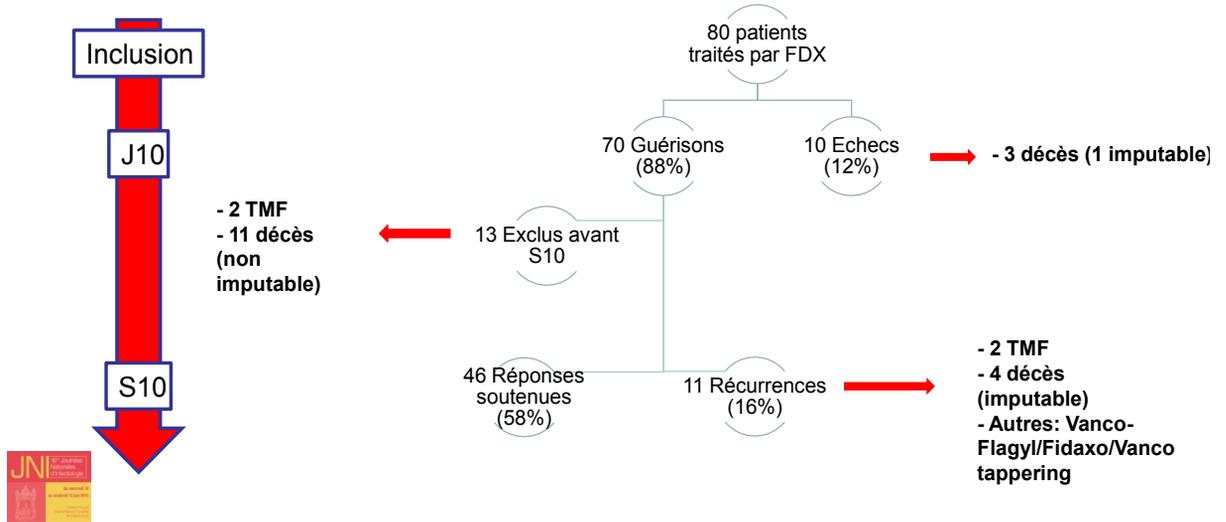


Population

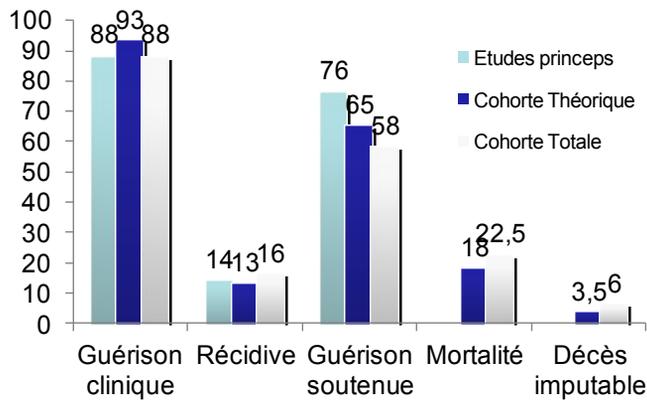
Paramètre		n (%)
Traitement avant FDX	Vancomycine	33 (41)
	Métronidazole	11 (14)
	Association Vanco-Méto	12 (15)
		14 (18)
Durée de traitement FDX (jours)		10 (10-11)
Avis équipe mobile		59 (74)



Résultats



Résultats



Gravité (n)	Guérison à J10 n (%)
Légère/modérée (34)	31 (91)
Sévère (33)	29 (88)
Complicqué (13)	10 (77)

Pas de différence significative



Discussion

- ✓ Niveau preuve
 - Première ligne
 - 1^{ère} récurrence
 - En dehors des formes compliquées
- ✓ Indication guidelines
 - Première ligne
 - 1^{ère} récurrence
 - Récurrences multiples....!
- ✓ Avantage
 - Spectre étroit
 - Action limitée sur le microbiote
 - Non infériorité sur la vanco en guérison
 - Supériorité sur la vanco dans la récurrence
- ✓ Inconvénients
 - Prix



Discussion

- ✓ Positionnement initial
 - Plus tardif
 - >1 récurrence
 - Pas sur les formes compliquées
- ✓ Conséquence
 - Patients plus âgés
 - Plus fragiles
 - Récurrences multiples
 - Formes plus sévères voire compliquées





Discussion

Cost-effectiveness analysis of fidaxomicin versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection

Dilip Nathwani¹, Oliver A. Cornely², Anke K. Van Engen³, Olatunji Odufowora-Sita⁴,
Peny Retso⁴ and Isaac A. O. Odeyemi^{1*}

- ✓ **Conclusions:** Fidaxomicin is cost-effective in patients with severe CDI and in patients with a first CDI recurrence versus vancomycin

Variable description	Base-case input (£)
Severe CDI complication	9915
GP visit, clinic	53
GP visit, home	120
General ward (per day)	430.87
Infectious ward (per day)	606
Intensive care (per day)	2044
Medication costs	
fidaxomicin (200 mg bid, 10 days)	1350
metronidazole (450 mg tid, 10 days)	2.17
vancomycin (125 mg qid, 10 days) ^a	189
vancomycin (250 mg qid, 10 days) ^a	378
vancomycin (500 mg qid, 10 days) ^a	757
vancomycin taper regimen ^b	407
last-resort therapy ^c	397



J Antimicrob Chemother 2014; **69**: 2901–2912



Conclusion

Fdr de sévérité	Recommandation
Age (≥65 years)	A-II ESCMID
Marked leucocytosis (leucocyte count >15 × 10 ⁹ /L)	A-II IDSA
Decreased blood albumin (<30 g/L)	A-II
Rise in serum creatinine level (≥133 μM or ≥1.5 × pre-morbid level)	A-II IDSA
Comorbidity (severe underlying disease and/or immunodeficiency)	B-II ESCMID



Fdr de récurrence	Recommandation
Age (>65 years)	A-II
Continued use of (non-CDI) antibiotics after diagnosis and/or treatment of CDI	A-II
Comorbidity (severe underlying disease) and/or renal failure	A-II
A history of previous CDI (more than one recurrence)	A-II
Concomitant use of antacid medications (proton pump inhibitors)	B-II
Initial disease severity	B-II



KK team

- ✓ Rozenn Hequette-Ruz
- ✓ Marie Pichenot
- ✓ Clément Charlet
- ✓ Olivier Cannesson
- ✓ Tatiana Galpérine

