

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/29/2022

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de fidaxomicina (Dificlir®) para el tratamiento de infecciones por *Clostridioides difficile* en adultos y niños de cualquier edad

Fecha de publicación: 10 de mayo de 2022<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

*Clostridioides (Clostridium) difficile* es el principal agente etiológico de la diarrea nosocomial y una de las principales causas de diarrea comunitaria, especialmente en pacientes con tratamiento antibiótico previo. La infección por *C. difficile* (ICD) se asocia con una significativa mortalidad, y el riesgo de muerte se ve sustancialmente aumentado en pacientes con infección recurrente. Se ha estimado que la mortalidad hospitalaria a los 30 días asociada a la ICD en España es de alrededor del 14%, aumentando al cabo de un año al 19% y con una mortalidad específica atribuible del 5%. Además, los pacientes que experimentan un evento recurrente parecen tener un riesgo de mortalidad significativamente aumentado (1).

*C. difficile* actúa mediante la acción de dos toxinas denominadas toxina A o enterotoxina y toxina B o citotoxina codificadas, respectivamente, por los genes *tcdA* y *tcdB*. El papel patogénico de una tercera toxina típica de algunos ribotipos de *C. difficile* como el ribotipo 027 o el 078, la denominada toxina binaria, es incierto. El diagnóstico de la ICD (previamente denominada diarrea asociada a *C. difficile*) se basa en el cumplimiento de, como mínimo, uno de los siguientes criterios: 1) la presencia de diarrea (>3 deposiciones no formes en 24h) y la detección de las toxinas A y/o B o de sus genes en la muestra de heces o en el cultivo de éstas; 2) la presencia de colitis pseudomembranosa demostrada mediante endoscopia; o 3) la presencia de una histopatología colónica característica de ICD con o sin diarrea de una muestra obtenida mediante endoscopia, colectomía o a partir de una autopsia (2). En torno al 1-3% de la población general y el 20% de los pacientes hospitalizados son portadores sanos de cepas toxigénicas. Además, más del 50% de los niños menores de 2 años pueden ser portadores asintomáticos de este patógeno, probablemente por la falta de receptores para las toxinas en su intestino, por lo que en este grupo etario se debe realizar el diagnóstico solamente en aquellos pacientes con diarrea en los que se hayan descartado razonablemente otras etiologías (3).

Las manifestaciones clínicas de la ICD son muy variadas y abarcan desde un estado de portador asintomático hasta colitis fulminante. La gravedad de la enfermedad depende tanto de las características del hospedador como de las de

la cepa causante de la infección. La presentación más frecuente de la ICD es una diarrea moderada cuyos principales síntomas son malestar general, dolor abdominal, diarrea, fiebre y leucocitosis. En ocasiones, estos síntomas se pueden complicar para dar lugar a manifestaciones más graves como la colitis pseudomembranosa, el íleo paralítico, o el megacolon tóxico, que pueden provocar el fallecimiento del paciente. Los principales factores de riesgo para adquirir una ICD son el uso de antibióticos, la edad avanzada o el incremento del tiempo de hospitalización (4). Una de las complicaciones más frecuentes de la ICD son las recurrencias, es decir, la aparición de un nuevo episodio de ICD dentro de las 8 semanas posteriores a un primer episodio tratado y resuelto. Las recurrencias aparecen en, aproximadamente, un 15-25% de los episodios y pueden ser debidas tanto a un nuevo episodio producido por la misma cepa (recidiva) como a una nueva infección causada por una cepa diferente (reinfección), alcanzando tasas de hasta el 60% tras el tercer episodio. Los diversos estudios económicos que se han realizado muestran que el incremento del gasto sanitario de un episodio de ICD está en torno a 4.000 euros mientras que el de una recurrencia es de unos 5.000 euros (1). Se estima que el 95,6% de los costes asociados a la ICD están asociados con la hospitalización (incremento de la estancia hospitalaria, reingresos hospitalarios, ingresos en unidades de cuidados intensivos y días de aislamiento). En España, el incremento de la estancia hospitalaria atribuible se estima que está entre 7,6 y 15,3 días en pacientes con un único episodio de ICD mientras que es de 45 días en pacientes con un episodio recurrente (1, 5). Ciertos factores como edad avanzada, uso concomitante de antibióticos, episodios previos de ICD, algunas cepas de *C. difficile* como las pertenecientes al ribotipo 027, una alta carga de *C. difficile* en heces o una baja diversidad del microbioma colónico incrementan la probabilidad de recurrencia (3, 6-8).

La ICD no es una enfermedad de declaración obligatoria en España de forma que no existen datos oficiales sobre su incidencia a nivel nacional. Diversos estudios muestran que la incidencia de la ICD relacionada a centros sanitarios en España estaría en torno a 5-10 episodios por cada 10.000 estancias hospitalarias mientras que la ICD comunitaria rondaría los 20 episodios anuales por cada 100.000 habitantes (9). Por otra parte, los escasos estudios descriptivos que existen de esta infección en España muestran que el porcentaje de episodios que acaban recurriendo es del orden del 12-18% (10). La escasez de estudios de ICD en población pediátrica impide tener un dato aproximado tanto de la incidencia nacional como del

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC de la REvalMed SNS: 29 de julio de 2021.

porcentaje de recurrencia de la ICD en este grupo de pacientes.

El tratamiento de la ICD se basa principalmente en medidas de soporte para revertir la sintomatología típica de la enfermedad y, si no es suficiente, el uso de antibióticos específicos frente a *C. difficile*. Metronidazol oral (500 mg/8h/10d) y vancomicina oral (125 mg/6h/10d) han sido el tratamiento de elección de la ICD desde hace ya varias décadas. Sin embargo, los efectos adversos, principalmente neurológicos, derivados de la absorción sistémica de metronidazol tras repetidas dosis y una cierta probabilidad de inducción de resistencias provocada por vancomicina junto con las altas tasas de recurrencias encontradas en pacientes tratados con estos antimicrobianos ha impulsado una búsqueda continua de tratamientos más seguros y eficaces (11, 12). Fidaxomicina (200 mg/12h/10d) fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2011 como tratamiento alternativo efectivo a vancomicina y metronidazol para el tratamiento de la ICD. Fidaxomicina es un antibiótico de espectro reducido que muestra una tasa de curación clínica comparable a vancomicina pero que se asocia con una disminución significativa del número de episodios de recurrencia. Bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal humano que bloquea directamente la acción de la toxina B de *C. difficile*, ha mostrado reducir un 10,0% en términos absolutos y un 37,5% en términos relativos la aparición de episodios recurrentes en pacientes adultos con ICD tratados concomitantemente con metronidazol o vancomicina (13). Sin embargo, este fármaco no ha sido evaluado en la población pediátrica por lo que no está indicado en este grupo poblacional para la prevención de episodios recurrentes. El trasplante fecal tras tratamiento previo con vancomicina o fidaxomicina reduce un 60-85% las recurrencias incluso en pacientes con varios episodios previos de ICD (12, 14). La necesidad de una selección exhaustiva de los donantes, la complejidad del procesamiento de las muestras donadas y de la transferencia de las muestras al receptor, las pocas certezas que hay sobre los efectos indeseables a largo plazo del trasplante y la lógica incomodidad del procedimiento para el paciente hacen del trasplante fecal un procedimiento infrutilizado por los facultativos para la prevención de las recurrencias en la práctica clínica. Otros fármacos, como el ridinazol o el ácido ursodeoxicólico, están pendientes de los últimos ensayos clínicos para confirmar su adecuación como alternativas para el tratamiento de la ICD (7).

### FIDAXOMICINA (DIFICLIR®)

La indicación terapéutica de fidaxomicina es el tratamiento de infecciones por *C. difficile* tanto en adultos como en niños de cualquier edad (0-18 años) (15-17).

Existen dos formas farmacéuticas aprobadas de fidaxomicina, ambas de administración oral: comprimidos recubiertos de 200mg de sustancia activa y polvo granulado preparado para suspensión oral. Opcionalmente, ambas formas pueden administrarse junto con alimentos ya que éstos apenas afectan a la biodisponibilidad del fármaco.

En adultos y niños con un peso mínimo de 12,5 kg la dosis recomendada es de 200 mg de fidaxomicina cada 12 horas

durante un periodo de 10 días, pudiendo utilizarse cualquiera de las dos formas farmacéuticas existentes. En niños con un peso menor de 12,5 kg la fidaxomicina se debe administrar cada 12 horas como polvo granulado en dosis de 40 mg (<4,0 kg de peso), 80 mg (4,0-<7,0 kg), 120 mg (7,0-<9,0 kg) o 160 mg (9,0-<12,5 kg) durante 10 días. No existen estudios que evalúen los efectos de tratamientos repetidos con fidaxomicina en pacientes con ICD. No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes especiales como ancianos o pacientes con insuficiencia renal o hepática, aunque en aquellos pacientes más graves debe utilizarse con precaución debido a que existen pocos datos clínicos en este grupo de pacientes.

### Farmacología

Fidaxomicina es un antimicrobiano macrocíclico bactericida que inhibe la síntesis de ARN bacteriano mediante su acción sobre la ARN polimerasa bacteriana en un lugar distinto en el que lo hacen las rifamicinas. Además, es capaz de inhibir la esporulación de *C. difficile*. Apenas inhibe a las bacterias gram-negativas, aunque tiene una buena actividad sobre las bacterias gram-positivas, especialmente, sobre las bacterias anaerobias. Su principal metabolito, OP-1118, tiene una menor actividad *in vitro* frente a *C. difficile* (CMI<sub>90</sub> de 8 para OP-1118 y 0,25 mg/l para fidaxomicina) y frente al resto de bacterias intestinales. Fidaxomicina tiene una actividad de espectro reducido que es la clave de su escaso efecto en la microbiota intestinal del paciente (18).

### Farmacocinética

Fidaxomicina está considerado como un fármaco de acción local a nivel intestinal. Tras la administración de un comprimido de 200 mg de fidaxomicina en adultos sanos la T<sub>máx</sub> es de 1,75 horas mientras que en pacientes con ICD, tanto adultos como pediátricos, las concentraciones son 2-6 veces mayores.

Fidaxomicina y su principal metabolito, OP-1118, son sustratos de la glicoproteína P.

Se desconocen las vías de eliminación de fidaxomicina a nivel sistémico. A nivel intestinal el 66% de la dosis inicial de fidaxomicina se convierte en OP-1118, el 26% permanece inalterado mientras que se desconoce la naturaleza de los metabolitos finales en que se convierte el resto del fármaco. Sólo OP-1118 se elimina por la orina y, además, en cantidades inferiores a un 1%. La semivida de fidaxomicina es del orden de 8 a 10 horas.

En grupos poblaciones especiales como pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pacientes con insuficiencia hepática o pacientes con insuficiencia renal las diferencias en las concentraciones plasmáticas de fidaxomicina y su metabolito no son clínicamente relevantes. Otras variables como el sexo, la edad o la raza tampoco influyen en la concentración plasmática de fidaxomicina y de OP-1118.

### Eficacia

La eficacia de fidaxomicina se analizó en comparación con vancomicina mediante tres estudios clínicos pivotaes, dos realizados en adultos y uno en niños (20-22).

Los dos estudios realizados en adultos, denominados 101.1.C.003 y 101.1.C.004, fueron estudios multicéntricos (Europa, Canadá y EEUU), doble ciego y aleatorizados (proporción 1:1) en los que se comparó la eficacia de fidaxomicina oral (200 mg/12 horas/10 días, comprimidos recubiertos) frente a vancomicina oral (125 mg/6 horas/10 días) en pacientes con ICD (14, 15). Ambos estudios utilizaron una hipótesis de no inferioridad con un 10% de margen. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 16 años, con diarrea (más de 3 deposiciones no formes o, en pacientes con recolectores rectales, más de 200 ml de muestra no formes) en las 24 horas previas a la aleatorización, detección de toxina A y/o B en muestra de heces dentro de las 48 horas de la aleatorización y pacientes que no estén siendo tratados con otro fármaco frente a la ICD más de 24 horas. Los pacientes con una ICD fulminante, con megacolon tóxico, con más de una recurrencia en los últimos 3 meses o aquellos con enfermedad de Crohn y los pacientes previamente tratados con fidaxomicina fueron excluidos de los estudios. La ICD de los pacientes seleccionados se clasificó en leve (4-5 deposiciones o leucocitosis  $\leq 12.000$  leucocitos/ $\mu$ l), moderada (6-9 deposiciones o leucocitosis  $>12.000-15.000$  leucocitos/ $\mu$ l) o grave ( $>9$  deposiciones o leucocitosis  $>15.000$  leucocitos/ $\mu$ l) clasificándose siempre en la categoría más grave cuando el episodio pudiese encajar en dos categorías distintas.

La variable primaria utilizada para evaluar la eficacia de fidaxomicina fue la curación clínica, es decir, la proporción de pacientes que, en opinión del investigador, no habrían requerido más terapia frente a la ICD dos días después de la finalización del tratamiento mediante un análisis tanto por intención de tratar modificado (ITTm, pacientes con ICD confirmada y con al menos una dosis de tratamiento recibida) como por protocolo (PP). Las variables secundarias fueron tanto la proporción de episodios recurrentes (definidos como un restablecimiento de la diarrea dentro de los 30 días postratamiento con detección positiva de toxinas en heces) como la curación global (episodios curados y no recurrentes) en las poblaciones ITTm y PP (la curación global se consideró como una variable exploratoria en el primero de los estudios). Se realizaron una serie de análisis de subgrupos de pacientes especiales como mayores de 65 años, pacientes con ICD grave, pacientes con episodios recurrentes, pacientes con tratamiento antibiótico concomitante, pacientes hospitalizados o pacientes con episodios producidos por cepas del ribotipo 027.

Los pacientes fueron estratificados en base a si habían tenido o no una recurrencia en los últimos 3 meses. La similitud del diseño de ambos estudios dio lugar a un análisis global de los datos para incrementar la potencia de los análisis de los datos. De los 1.164 pacientes inicialmente reclutados para los dos estudios, 1.105 (94,9%) fueron incluidos en el grupo ITTm (539 en el brazo de fidaxomicina y 566 en el de vancomicina) mientras que 999 pacientes fueron finalmente incluidos en el grupo PP (481 en el grupo de fidaxomicina y 518 en el de vancomicina). En general, las características de los pacientes en ambos estudios fueron similares con la excepción de que en el estudio 101.1.C.004 los pacientes

tuvieron tendencia a estar más graves y a haber tomado más antibióticos previamente al episodio de ICD por haber una mayor proporción de pacientes hospitalizados. La tabla 1 muestra los resultados obtenidos en el análisis conjunto de ambos estudios.

**Tabla 1.** Eficacia obtenida del análisis conjunto de los ensayos pivotales de fidaxomicina en pacientes adultos (101.1.C.003 y 101.1.C.004)

	Fidaxomicina n/N % (IC95%)	Vancomicina n/N % (IC95%)	Diferencia % (IC95%)	P
<b>Variables primarias</b>				
<i>Curación clínica (ITTm)</i>	474/539 87,9 (84,8 a 90,5)	488/566 86,2 (83,1 a 88,9)	1,7 (-2,3 a 5,7)	NS
<i>Curación clínica (PP)</i>	442/481 91,9 (89,0 a 94,1)	467/518 90,2 (87,2 a 92,5)	1,7 (-1,8 a 5,3)	NS
<b>Variables secundarias</b>				
<i>Recurrencias (ITTm)</i>	67/474 14,1 (11,2 a 17,7)	127/488 26,0 (22,3 a 30,2)	-11,9 (-16,8 a -6,8)	<0,001
<i>Recurrencias (PP)</i>	51/391 13,0 (10,0 a 16,9)	99/403 24,6 (20,5 a 29,1)	-11,5 (-16,8 a -6,1)	<0,001
<i>Curación global (ITTm)</i>	407/539 75,5 (71,6 a 79,0)	361/566 63,8 (59,7 a 67,7)	11,7 (6,3 a 17,0)	<0,001
<i>Curación global (PP)</i>	378/481 78,6 (74,6 a 82,1)	344/518 66,4 (62,2 a 70,4)	12,2 (6,7 a 17,6)	<0,001

El análisis de la variable primaria en ambos grupos mostró que la proporción de pacientes que tuvieron curación clínica fue similar en ambos tratamientos tanto en la población ITTm como en la PP demostrando la no inferioridad de fidaxomicina con respecto a vancomicina. En el análisis por subgrupos tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

En cuanto a las variables secundarias, los estudios mostraron que, tanto en la población ITTm como en la PP, el porcentaje de pacientes tratados con fidaxomicina que recurrieron fue aproximadamente la mitad (o un 12% menor, en valores absolutos) del porcentaje de pacientes que recurrieron en el grupo de pacientes tratados con vancomicina. Este efecto de la fidaxomicina fue estadísticamente significativo en las dos primeras semanas tras el tratamiento (7,4% del grupo de fidaxomicina con recurrencia vs. 19,3% del grupo de vancomicina) mientras que en las dos semanas siguientes no (6,6% y 8,1%, respectivamente); confirmando que la superioridad de fidaxomicina frente a vancomicina es determinante en las dos primeras semanas. Esta reducción significativa de las recurrencias del tratamiento con fidaxomicina se mantuvo en pacientes mayores de 65 años, con episodios previos, con antibióticos concomitantes frente a la ICD y en pacientes hospitalizados, mientras que en pacientes con episodios producidos por el ribotipo 027, aunque se

observó una cierta tendencia a favor de fidaxomicina en el análisis global, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. De igual modo, fidaxomicina incrementó significativamente en un 12% la proporción de pacientes con curación global observados en el grupo de vancomicina. Este incremento también se observó en los distintos subgrupos analizados.

El estudio realizado en población pediátrica, denominado SUNSHINE, fue un estudio multicéntrico (Europa, Canadá y EEUU), simple ciego, aleatorizado (2:1) en el que se comparó la respuesta clínica de fidaxomicina en suspensión oral o comprimidos frente a vancomicina líquida o en comprimidos en pacientes menores de 18 años con ICD (16). Los pacientes menores de 6 años recibieron la presentación líquida de ambos fármacos (fidaxomicina: 16 mg/kg/12h con un máximo de 400 mg totales diarios; vancomicina: 10 mg/kg/6h) mientras que el resto recibió comprimidos (fidaxomicina: 200 mg/12h; vancomicina: 125 mg/6h), en ambos casos durante 10 días. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes de 0 a <18 años (en EEUU >6 meses), diagnosticados de ICD según criterios diagnósticos locales (como mínimo debía haber detección de toxinas en heces o en aislados) dentro de las 72 horas de la aleatorización, con diarrea líquida (0-<2 años) o con más de 3 deposiciones líquidas (2-<18 años) en las 24 horas previas al cribado y una prueba negativa para rotavirus para niños <5 años. Los principales criterios de exclusión fueron: uso concurrente de terapia frente a la ICD, colitis pseudomembranosa, colitis fulminante, megacolon tóxico, íleon paralítico, enfermedad inflamatoria intestinal, otra causa de diarrea, hipersensibilidad a fidaxomicina, vancomicina o teicoplanina, terapias experimentales previas, o pacientes con un peso inferior a 2,5 kg (en Francia solamente).

La variable primaria del estudio fue la respuesta clínica confirmada definida como la ausencia de diarrea líquida durante dos días consecutivos sin necesidad de terapia frente a la ICD en los dos días tras la finalización del tratamiento en niños menores de 2 años o como menos de 3 deposiciones líquidas durante dos días consecutivos y sin necesidad de otra terapia frente a la ICD durante el tratamiento en niños de 2 a 18 años. Las variables secundarias incluidas en el estudio fueron, entre otras, la respuesta clínica sostenida (pacientes con respuesta clínica confirmada a los 30 días) y recurrencia (pacientes con un nuevo episodio de diarrea entre el segundo día postratamiento y el día 30 postratamiento).

Los pacientes fueron estratificados en 4 grupos de edad (<2 años, 2-<6 años, 6-<12 años y 12-<18 años) para asegurar un mínimo de niños en cada grupo. Se aleatorizaron un total de 148 niños (población ITT), 100 en el brazo de fidaxomicina y 48 en el de vancomicina. La tabla 2 muestra los resultados del estudio.

**Tabla 2.** Eficacia obtenida del ensayo pivotal de fidaxomicina en pacientes pediátricos (SUNSHINE)

	Fidaxomicina n/N; % (IC95%)	Vancomicina n/N; % (IC95%)	Diferencia % (IC95%)
<b>Variable primaria</b>			
Respuesta clínica confirmada			
<2 años	13/20; 65,0 (40,8 a 84,6)	9/10; 90,0 (55,5 a 99,7)	-25,0 (-53,0 a 3,0)
2-<6 años	25/32; 78,1 (60,0 a 90,7)	12/16; 75,0 (47,6 a 92,7)	3,1 (-22,5 a 28,7)
6-<12 años	23/26; 88,5 (69,8 a 97,6)	5/10; 50,0 (18,7 a 81,3)	38,5 (5,1 a 71,8)
12-<18 años	15/20; 75,0 (50,9 a 91,3)	5/8; 62,5 (24,5 a 91,5)	12,5 (-26,0 a 51,0)
Global	76/98; 77,6 (68,0 a 85,4)	31/44; 70,5 (54,8 a 83,2)	7,5 (-7,4 a 23,9)
<b>Variables secundarias</b>			
Recurrencia			
Global 30 días	9/76; 11,8 (5,6 a 21,3)	9/31; 29,0 (14,2 a 48,0)	-15,8 (-34,5 a 0,5)
Respuesta clínica sostenida			
Global 30 días	65/76; 85,5 (75,6 a 92,5)	22/31; 71,0 (52,0 a 85,8)	15,8 (-0,5 a 34,5)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la población global pediátrica entre ambos fármacos en la respuesta clínica confirmada ni en la recurrencia a 30 días.

### Seguridad

Los estudios pivotaes realizados en pacientes adultos mostraron que fidaxomicina en comprimidos es un fármaco tan seguro como vancomicina oral para el tratamiento de la ICD (20-21). Globalmente, el porcentaje de pacientes con efectos adversos fue del 68,3% para fidaxomicina y del 65,4% para vancomicina, de los que fueron relacionados con el tratamiento el 10,6% y el 11,1%, respectivamente. Los principales efectos adversos relacionados con fidaxomicina fueron náuseas (2,7%), vómitos (1,2%), estreñimiento (1,2%) y mareos (0,9%). Otros efectos adversos menos frecuentes fueron anorexia (0,7%), elevación de ALT (0,7%), dolor de cabeza (0,5%) y disgeusia (0,5%). Aproximadamente, uno de cada cuatro pacientes tratados con alguno de los fármacos experimentó efectos adversos graves. Cabe destacar que a lo largo de los dos estudios se produjeron un total de 36 defunciones en el grupo de fidaxomicina frente a 38 en el grupo de vancomicina. Ninguna de las muertes se relacionó con el tratamiento siendo las principales causas la sepsis (3 vs 4), fallo respiratorio (4 vs 2) y neumonía (3 vs 2). Se ha descrito algún caso de hipersensibilidad con casos extremos de angioedema grave en pacientes que, en ocasiones, tenían antecedentes de alergia a macrólidos por lo que se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes.

Por otra parte, en la población pediátrica los efectos adversos globales fueron del 73,5% con fidaxomicina y del 75,0% con vancomicina, mientras que un 7,1% y un 11,4%, respectivamente, fueron relacionados con el tratamiento (16). Los principales efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron: estreñimiento (2,0% en el grupo de fidaxomicina y 0% en el de vancomicina), candidiasis oral (1,0% vs 2,3%), diarrea (1,0% vs 0%) y fiebre (1,0% vs 0%). Uno de cada 4 niños tuvo algún efecto adverso grave (fallecieron 3 pacientes en el grupo de fidaxomicina y 2 en el de vancomicina), ninguno relacionado con el tratamiento. También se observó algún caso de hipersensibilidad en niños (9,2% vs 9,1%).

No existen datos acerca de la seguridad de fidaxomicina en embarazadas, aunque en estudios en animales no se observaron efectos tóxicos sobre el feto. Es recomendable utilizar tratamientos alternativos a fidaxomicina en mujeres embarazadas para el tratamiento de la ICD salvo que la condición clínica lo requiera. Se desconoce si fidaxomicina o alguno de sus metabolitos se excretan con la leche materna humana, aunque es poco probable que fidaxomicina produzca efectos indeseables en los lactantes puesto que la absorción intestinal es muy baja. Sin embargo, se recomienda no administrar fidaxomicina durante la lactancia y, en caso de que sea imprescindible su uso, sopesar la interrupción de la lactancia mientras dure el tratamiento. Tampoco existen datos relacionados con el efecto de la administración de fidaxomicina sobre la fertilidad en humanos, aunque no se apreció ningún efecto relacionado en ratas.

#### Interacciones:

Fidaxomicina y su principal metabolito, OP-1118, son sustratos de la glicoproteína P, a pesar de que no está clara la relevancia clínica de la interacción, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la gp-P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona.

### DISCUSIÓN

Fidaxomicina, a diferencia de vancomicina que es bacteriostático, es un antibiótico macrocíclico con acción bactericida sobre *C. difficile* que impide la síntesis del ARN bacteriano por la inhibición de la ARN polimerasa de una manera distinta a como lo hace las rifamicinas.

Los 3 estudios pivotaes que fueron diseñados para conocer la eficacia, seguridad y tolerancia de fidaxomicina para el tratamiento de la ICD tanto en adultos como en niños tuvieron un diseño adecuado (14-16). La similitud en el diseño de los dos estudios realizados en adultos (101.1.C.003 y 101.1.C.004) permitió un análisis conjunto que incrementó la potencia estadística en el análisis de los datos. La población incluida en ambos estudios fue representativa, en general, de la población adulta con ICD, con la mitad de los pacientes mayores de 65 años y cerca de un 25% de pacientes con tratamiento antibiótico concomitante o con ICD grave. En niños, en cambio, hubo una mayor proporción de pacientes con ICD leve. Tanto en adultos como en niños, es muy escasa la experiencia con pacientes con ICD más grave (como pacientes con colitis pseudomembranosa, colitis fulminante, íleo parálítico, etc)

ya que esta población apenas fue incluida en los estudios pivotaes. En adultos, es adecuada la elección como variable primaria del porcentaje de curación clínica (en población ITTm y en población PP) y como variables secundarias del porcentaje de recurrencias y de curación global. Las variables elegidas en la población pediátrica fueron bastante similares a las de los adultos y fueron igualmente adecuadas.

En estos estudios se demostró que fidaxomicina, administrada por vía oral en cualquiera de sus dos formas farmacéuticas (comprimidos o suspensión oral) tuvo un porcentaje de curación inicial no inferior a la observada con vancomicina oral tanto en población adulta como pediátrica. Esta no inferioridad también se observó en cada uno de los subgrupos analizados como pacientes con edad avanzada, pacientes con enfermedades de base graves, pacientes hospitalizados o pacientes con episodios producidos por cepas del ribotipo 027.

Por otra parte, el porcentaje de recurrencias dentro de los 30 días postratamiento en pacientes, tanto adultos como pediátricos, tratados con fidaxomicina fue, aproximadamente, la mitad del observado en los tratados con vancomicina siendo estas diferencias estadísticamente significativas solo en adultos. En general, estas diferencias se mantuvieron en pacientes mayores de 65 años, con episodios recurrentes previos y con tratamiento antibiótico concomitante u hospitalizados. Se observó que estas diferencias se produjeron en las recurrencias ocurridas durante las dos primeras semanas postratamiento que es cuando se producen la mayoría de las recidivas. En este sentido, el hecho de que los estudios fijaran en 30 días postratamiento el tiempo para la recurrencia en vez de hacerlo en 8 semanas posdiagnóstico (definición de recurrencia de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas) eliminó del análisis los pacientes con recurrencias tardías en las que razonablemente ambos tratamientos tendrían resultados similares favoreciendo, por tanto, a fidaxomicina en su comparación frente a vancomicina para la prevención de las recurrencias. Un grupo muy interesante es el de los pacientes con episodios previos de ICD. Desgraciadamente, en los estudios con adultos tan solo se seleccionaron pacientes con un solo episodio previo por lo que no se pudo conocer el comportamiento de fidaxomicina en el grupo de pacientes con múltiples recurrencias. Aunque sí se incluyeron a pacientes con múltiples recurrencias en los niños, no se pudo llegar a grandes conclusiones en este subgrupo de pacientes por el bajo número de participantes.

Como era de esperar, atendiendo a los resultados obtenidos en la prevención de recurrencias, el porcentaje de curación sostenida en adultos fue significativamente superior en el grupo tratado con fidaxomicina manteniéndose estas diferencias en los subgrupos analizados mientras que en población pediátrica también se observaron diferencias similares, aunque no fueron significativas.

La no inferioridad demostrada por fidaxomicina frente a vancomicina en la capacidad para tratar los episodios iniciales de ICD posiciona a fidaxomicina como una alternativa para el tratamiento de los episodios de ICD tanto moderada como grave tanto en población pediátrica

como en adultos. Por otra parte, la superioridad demostrada por fidaxomicina frente a vancomicina para prevenir recurrencias en adultos pertenecientes a ciertos grupos de riesgo como mayores de 65 años, pacientes con tratamiento antibiótico concomitante, pacientes hospitalizados, adultos con un episodio previo de ICD y la no inferioridad en niños con uno o varios episodios de ICD la convierten en una opción para la prevención de recurrencias en este tipo de pacientes. La falta de experiencia en niños menores de 6 meses hace que el uso de fidaxomicina en estos pacientes se deba realizar con mucha precaución.

Fidaxomicina en uso extendido es una alternativa utilizada para potenciar la capacidad preventiva de episodios recurrentes de este fármaco. En un ensayo clínico multicéntrico europeo realizado en pacientes de  $\geq 60$  años con ICD, fidaxomicina (día 1-5: 200 mg/12 horas/5 días; día: 7-25: 200 mg/48 horas) y vancomicina (125 mg/6 horas/10 días) fueron comparadas. Los resultados mostraron que la curación clínica sostenida a los 30 días tras el tratamiento de fidaxomicina (70%) fue significativamente mayor que la obtenida con vancomicina (59%). Estos valores de curación clínica sostenida obtenidos por fidaxomicina en uso extendido fueron similares a los obtenidos con el tratamiento estándar en los ensayos pivotaes a pesar de que la población tratada tenía, a priori, mayor probabilidad de recurrencia (media edad de 75 años vs 63 años; pacientes con múltiples recurrencias vs pacientes con una sola recurrencia). Por otra parte, el porcentaje de episodios que recurrieron tras 90 días con tratamiento extendido fue más bajo (6%) que el observado tras 40 días con el tratamiento estándar (14.1%). Sin embargo, serían necesarios otros ensayos clínicos comparando este uso extendido con el tratamiento estándar de fidaxomicina para poder concluir que esta posología es más eficaz que la estándar para la prevención de recurrencias (23).

Junto a vancomicina, metronidazol ha sido el fármaco utilizado para el tratamiento de primera línea de la ICD durante las últimas décadas. Aunque no existen ensayos clínicos que comparen directamente metronidazol con fidaxomicina sí que existen varios ensayos clínicos que comparan metronidazol y vancomicina (24). En el más importante de todos ellos se observó que la proporción de pacientes con curación inicial tratados con metronidazol oral (78%) era significativamente menor que la de los tratados con vancomicina oral (87%) (25). Por otra parte, los pacientes tratados con metronidazol tuvieron más recurrencias que los tratados con vancomicina, tal y como lo refleja la respuesta sostenida en ambos tratamientos (metronidazol: 63%; vancomicina: 73%). Existe una comparación indirecta ajustada en la que se observaron menos recurrencias [0,42 (0,18, 0,96)] y mejores porcentajes de curación sostenida con fidaxomicina que con metronidazol [2,55 (1,44, 4,51)] (26). Estas diferencias fueron confirmadas posteriormente en un metaanálisis en red en el que metronidazol tuvo un menor porcentaje de episodios con curación sintomática sostenida que fidaxomicina [OR=0,49 (0,35, 0,68)] (27).

El único fármaco autorizado en España para la prevención de las recurrencias en pacientes con ICD es bezlotoxumab

(Zinplava®) (13). Se trata de un anticuerpo monoclonal humano anti-toxina B que se administra por vía intravenosa y que debe administrarse siempre junto a fármacos frente a la ICD como metronidazol, vancomicina o fidaxomicina. La dosis (10 mg de bezlotoxumab por kilogramo de peso) es única y se debe administrar durante el curso de la terapia antibacteriana frente a la ICD mediante infusión continua durante un tiempo recomendado de 60 minutos. Bezlotoxumab reduce en un 10% el riesgo absoluto y en casi un 40% el riesgo relativo de recurrencia en adultos con ICD siendo efectivo en subgrupos de pacientes especiales como pacientes con factores de riesgo para recurrir (edad avanzada, episodios previos, inmunodeprimidos, ICD por ribotipo 027) o pacientes con ICD grave. En España, bezlotoxumab está financiado para el tratamiento de la ICD en pacientes con alto riesgo de recurrencia, pacientes mayores de 65 años que además presenten infección por *C. difficile* grave, o antecedentes de infección por *C. difficile* en los últimos 6 meses, o que persistan con diarrea después de 5 días con tratamiento para infección por *C. difficile*: Pacientes inmunodeprimidos (oncohematológicos y trasplantados) y pacientes infectados por cepas hipervirulentas, especialmente cepas del ribotipo 027.

Desde el punto de vista de la comparación entre valores de eficacia de fidaxomicina y bezlotoxumab, los estudios pivotaes de ambos fármacos tienen importantes diferencias en cuanto a su diseño como, por ejemplo, fidaxomicina tiene ensayos tanto en adultos como en niños mientras que bezlotoxumab solo ha realizado estudios en adultos. Los objetivos primarios de cada uno de los ensayos (fidaxomicina, curación clínica; bezlotoxumab, recurrencia de la ICD), el tipo de episodio de ICD de entrada (fidaxomicina, episodios primarios y primeras recurrencias; bezlotoxumab, episodios primarios, primeras recurrencias y recurrencias múltiples), las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la ICD (fidaxomicina, mayoritariamente pruebas poco sensibles como la detección inmunocromatográfica de toxina B en heces; bezlotoxumab, mayoritariamente pruebas muy sensibles basadas en cultivo o en técnicas moleculares), la definición de recurrencia (fidaxomicina, nuevo episodio de ICD a lo largo de 4 semanas en pacientes que tienen curación clínica inicial del episodio de partida; bezlotoxumab, nuevo episodio de ICD a lo largo de 12 semanas en pacientes inicialmente incluidos en el grupo ITm hayan o no tenido curación clínica inicial del episodio de partida) o los comparadores (fidaxomicina, pacientes tratados con vancomicina oral; bezlotoxumab, pacientes tratados con metronidazol, vancomicina o fidaxomicina) (13, 20-22).

En cuanto a la eficacia terapéutica en adultos, ambos fármacos mostraron unos valores globales muy similares con porcentajes de reducción de riesgo absoluto de recurrencias del 10-12% con respecto a los valores obtenidos con el tratamiento con vancomicina. Estos valores de eficacia para prevenir las recurrencias se mantuvieron en grupos de riesgo como personas mayores de 65 años, con un episodio previo de ICD o con enfermedad grave. Bezlotoxumab también mostró buenos resultados en pacientes con múltiples recurrencias mientras que no se pudo conocer el comportamiento de fidaxomicina con este grupo de riesgo especial en la población adulta ya

que no se incluyeron en el estudio. En pacientes con infección producida por cepas del ribotipo 027 ninguno de los dos fármacos mostró reducciones significativas de las recurrencias frente a vancomicina.

Desde el punto de vista de la seguridad de fidaxomicina y de bezlotoxumab, no parece que haya diferencias entre ellas, exceptuando los efectos indeseables derivados de la perfusión necesaria para la administración de bezlotoxumab, ya que ambos fármacos se mostraron muy seguros.

Las principales características inherentes al trasplante fecal han hecho que este procedimiento terapéutico todavía no haya sido autorizado como fármaco para la prevención de recurrencias en España a pesar de su probada eficacia. El trasplante fecal ha sido exitoso en pacientes graves y con alto riesgo de recurrencia. En el ensayo clínico pivotal en el que se comparó el trasplante fecal por vía nasoduodenal con vancomicina oral (500 mg/6 horas/14 días), el trasplante fecal redujo en un 81% la aparición de una nueva recurrencia en pacientes con una o varias recurrencias previas y en un 73% los episodios recurrentes del grupo de tratamiento de vancomicina (12). El procedimiento fue tan seguro a corto plazo como el tratamiento con vancomicina. Sin embargo, no se conocen los efectos a largo plazo que la transferencia de material fecal pudiera ocasionar a los receptores del trasplante. En otro ensayo clínico se comparó el trasplante fecal por vía nasoduodenal o mediante colonoscopia (N=24) con fidaxomicina (200 mg/12 horas/10 días) (N=24) y con vancomicina (125 mg/6 horas/10 días) (N=16) (28). Los resultados mostraron resolución clínica tras 8 semanas postratamiento en el 92% de los pacientes tratados con trasplante fecal, siendo este porcentaje significativamente superior al obtenido con fidaxomicina (42%) y vancomicina (19%). Sin embargo, solo se incluyeron pacientes con múltiples recurrencias (mediana de 4 recurrencias) excluyendo, por tanto, a pacientes con un primer episodio de ICD o con una primera recurrencia (con un episodio previo de ICD) por lo que no se puede comparar el comportamiento de ambos tratamientos en estos importantes grupos de pacientes. La reciente guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y el grupo de trabajo de Infección postoperatoria de la Sociedad Española de Anestesia y Reanimación (SEDAR), atendiendo a ciertas incertidumbres sobre la estandarización del trasplante fecal y, sobre todo, a su seguridad a largo plazo, recomienda el uso de este procedimiento para el tratamiento de múltiples recurrencias que no hayan respondido a otros tratamientos alternativos (3).

Sería necesario conocer el comportamiento de fidaxomicina en comparación con otros comparadores como vancomicina en pacientes con infección grave como pacientes con colitis pseudomembranosa, íleo paralítico o megacolon tóxico. También sería recomendable realizar estudios comparativos entre fidaxomicina y vancomicina con y sin bezlotoxumab y trasplante fecal para comparar la eficacia de estos tratamientos en prevenir recurrencias poniendo especial énfasis en grupos especiales de pacientes como pacientes con episodios producidos por cepas del

ribotipo 027, pacientes pediátricos o pacientes con una o varias recurrencias previas.

En resumen, fidaxomicina es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la ICD tanto en población pediátrica como en adultos. No existen comparaciones directas con metronidazol, pero en varias comparaciones indirectas ajustadas se observaron menos recurrencias y mejores porcentajes de curación sostenida con fidaxomicina que con metronidazol. La falta de comparaciones directas entre fidaxomicina y bezlotoxumab en pacientes adultos con un primer episodio de ICD y alto riesgo de recurrencia o con un episodio previo de ICD junto con el hecho de que los dos tipos de tratamiento hayan mostrado por separado su eficacia en la prevención de las recurrencias en este grupo de pacientes sugieren que sea el facultativo responsable del paciente quien decida qué tratamiento escoger en función de las características del paciente, del tipo de episodio de ICD, de la cepa causante de la infección y de la disponibilidad de los tratamientos. El trasplante fecal debe reservarse para episodios con múltiples recurrencias pudiéndose utilizar también bezlotoxumab siempre y cuando no se haya utilizado el fármaco previamente en un episodio previo. La falta de experiencia en niños con bezlotoxumab y el trasplante fecal sitúan a fidaxomicina como una buena alternativa para la prevención de recurrencias en la población pediátrica.

### CONCLUSIÓN

Fidaxomicina está autorizada para el tratamiento de infecciones por *C. difficile* tanto en adultos como en niños de cualquier edad (0-18 años).

#### Eficacia

Los ensayos clínicos demostraron que fidaxomicina no fue inferior a vancomicina para curar clínicamente episodios de ICD tanto en población pediátrica como adulta. En población adulta, fidaxomicina tuvo una curación clínica del 91,9% (IC95%: 89,0-94,1) en la población PP mientras que en población pediátrica la respuesta clínica confirmada fue del 77,6% (IC95%: 68,0-89,4). Esta no inferioridad también quedó demostrada en los diversos subgrupos analizados.

Por otra parte, fidaxomicina redujo significativamente el porcentaje de recurrencias observadas a las dos semanas respecto a vancomicina un 11,9% en población ITTm adulta, mientras que en población pediátrica no se demostró una reducción estadísticamente significativa de las recurrencias (poca potencia estadística debido a un tamaño de muestra pequeño). Esta capacidad de prevención de recurrencias supone una ventaja añadida de fidaxomicina con respecto a vancomicina especialmente en grupos de riesgo o especialmente sensibles como pacientes mayores de 65 años, primeras recurrencias en niños y adultos y multirecurrencias en niños, pacientes con tratamientos antibióticos concomitantes, episodios graves, pacientes inmunodeprimidos o pacientes hospitalizados. Sin embargo, no queda clara esta ventaja en el grupo de pacientes con infección por cepas del ribotipo 027. No existen comparaciones directas entre fidaxomicina y bezlotoxumab asociado a metronidazol o vancomicina para la prevención de recurrencias tanto en adultos como en

niños, aunque en adultos ambos tipos de tratamientos tuvieron resultados similares en sus respectivas comparaciones con vancomicina. Por otra parte, solo existe un ensayo clínico (28) y con un número reducido de participantes que compara la eficacia de fidaxomicina y del trasplante fecal para la prevención de recurrencias en las que se demostró la superioridad del trasplante fecal en pacientes con múltiples recurrencias.

#### Seguridad

La escasa absorción sistémica a nivel intestinal hace de fidaxomicina un fármaco tan seguro como vancomicina teniendo como principales efectos adversos náuseas (2,7%), vómitos (1,2%) o estreñimiento (1,2%).

#### Posicionamiento

Fidaxomicina se posiciona como una alternativa a vancomicina en el tratamiento de la ICD tanto moderada como grave en niños y adultos sin alto riesgo de recurrencia.

En adultos en los que haya un alto riesgo de recurrencia, fidaxomicina se muestra superior a vancomicina en la reducción de recurrencias en las dos semanas posteriores a la curación del episodio inicial y por tanto debería considerarse como primera opción a excepción de los pacientes con infección por cepas del ribotipo 027. No existen ensayos comparativos con bezlotoxumab y los datos son insuficientes en el caso del ensayo frente a trasplante fecal por lo que fidaxomicina se posiciona como alternativa a éstos para el tratamiento de las recurrencias.

La falta de experiencia en niños con bezlotoxumab y con el trasplante fecal sitúan a fidaxomicina como una alternativa para pacientes pediátricos con alto riesgo de recurrencias.

### CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la extensión de la indicación del medicamento **DIFICLIR**<sup>®</sup> (fidaxomicina) comprimidos para el tratamiento de infecciones por Clostridioides difficile (ICD), también conocidas como diarreas asociadas a C. difficile (DACD) en pacientes pediátricos que pesen al menos 12,5 kg y para **DIFICLIR**<sup>®</sup> (fidaxomicina) granulado para suspensión oral en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta <18 años de edad.*

*Así mismo, la DGCCSSNSYF ha resuelto también modificar las condiciones de financiación de Dificlir en adultos, quedando restringida la financiación de ambas presentaciones (comprimidos y granulado) al **tratamiento** a pacientes con alto riesgo de recurrencia y en pacientes con ICD moderada a grave sin alto riesgo de recurrencia, como segunda línea de tratamiento tras el uso de vancomicina.*

*Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de agentes antibacterianos.*

### REFERENCIAS

1. Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A, Grau S, Hart WM, Isidoro B, et al. The impact of Clostridium difficile infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. International Journal of Infectious Diseases. 2015;36:31-8.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Clostridioides (Clostridium) difficile infections. Surveillance protocol version 2.4. Stockholm: ECDC; 2019.
3. Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, Almirante B, Alonso-Fernández P, Borges M et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of Clostridioides difficile infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). Rev Esp Quimioter. 2020 Apr;33(2):151-175.
4. McDonald IC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Lee V, Sammons JS, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the infectious diseases society of america (IDSA) and society for healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical Infectious Diseases. 2018; 1-48.
5. Eckman C, Wasserman M, Latif F, Roberts G, Beriot-Mathiot A. Increased Hospital length of stay attributable to Clostridium difficile infection in patients with four co-morbidities: an analysis of hospital episode statistics in four European countries. The European Journal of Health Economics. 2013; 835-846.
6. Reigadas E, Alcalá L, Valerio M, Marin M, Martín A, Bouza E. Toxin B PCR cycle threshold as a predictor of poor outcome of Clostridium difficile infection: a derivation and validation cohort study. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016;71(5):1380-7. Madoff SE, Urquiaga M, Alonso CD, Kelly CP. Prevention of recurrent Clostridioides difficile infection: A systematic review of randomized controlled trials. Anaerobe. 2020;61:102098.
8. Chilton CH, Pickering DS, Freeman J. Microbiologic factors affecting Clostridium difficile recurrence. Clinical Microbiology and Infection. 2018; 476-482.
9. Alcalá L, Reigadas E, Marin M, Martín A, Catalan P, Bouza E. Impact of clinical awareness and diagnostic tests on the underdiagnosis of Clostridium difficile infection. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2015;34(8):1515-25.
10. Reigadas E, Alcalá L, Marin M, Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Missed diagnosis of Clostridium difficile infection; a prospective evaluation of unselected stool samples. The Journal of Infection. 2015;70(3):264-72.
11. Philippe Van der Auwera, Nelly Pensart, Volkan Korten, Barbara E. Murray, Roland Leclercq, Influence of Oral Glycopeptides on the Fecal Flora of Human Volunteers: Selection of Highly Glycopeptide-Resistant

- Enterococci, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 173, Issue 5, May 1996, Pages 1129–1136.
12. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(5):407-15.
  13. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(4):305-17.
  14. Tariq R, Pardi DS, Barrlett MG, Khanna S. Low cure rates in controlled trials of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 1351-1358.
  15. EMA. Ficha Técnica de Dificlir®. [Accedido el 03/05/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dificlir-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dificlir-epar-product-information_es.pdf).
  16. EMA. European Public Assessment Report. Dificlir®. [Accedido el 03/05/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dificlir-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dificlir-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  17. EMA. Assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Dificlir®. [Accedido el 03/05/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dificlir-h-c-002087-x-0034-g-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dificlir-h-c-002087-x-0034-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf).
  18. Goldstein EJC, Babakhani F, Citron DM. Antimicrobial Activities of Fidaxomicin. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(S2): S143–8.
  19. Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. *British Medical Journal*. 2019; 366: l4609.
  20. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(5):422-31.
  21. 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(4):281-9.
  22. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C, Lazar S, Bosis S, Korczowski B, et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). *Clinical Infectious Diseases*. 2019;ciz1149.
  23. Cornely OA, Vehreschild MJGT, Adomakoh N, Georgopali A, Karas A, Kazeem G, Guery B. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: EXTEND study subgroup analyses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jun;38(6):1187-1194.
  24. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;3(3):Cd004610.
  25. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(3):345-54.
  26. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Nov;69(11):2892-900. doi: 10.1093/jac/dku261
  27. Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, Subramanian V. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Infectious Disease*. 2018; 18: 1035–44.
  28. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324-32.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi**

**Luis Alcalá Hernández.** Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de patología digestiva, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed SNS.