

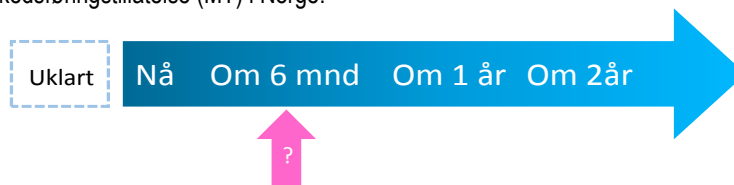


Fidaksomicin (Dificlir) til behandling av barn og ungdom med *Clostridium difficile*-infeksjon

Type metode: Legemiddel
Område: Barn og unge; infeksjon
Virkestoffnavn: Fidaksomicin
Handelsnavn: Dificlir (EU), Dificid (US)
ATC-kode: A07AA12 (Tarmantiseptika; antibiotika)
MT søker/ innehaver: Astellas (EU), Optimer (US) (1)
Finansieringsansvar: Folketrygden; Blåresept

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse, og har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Fidaksomicin er et antibiotikum som virker bakteriedrepende gjennom å hemme bakteriers RNA-syntese. Legemidlet har allerede markedsføringstillatelse i Norge, EU og USA for behandling av voksne med *Clostridium difficile*-infeksjoner (CDI). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å gjelde for bruk til barn og ungdom fra fødsel opp til 18 års alder.

Ved behandling av voksne tas fidaksomicin i form av tablett, og vanlig dosering er 200 mg 2 ganger om dagen i 10 dager (2). I de kliniske studiene på barn og unge ble fidaksomicin dosert likt som hos voksne for pasienter fra 6 til 17 år, mens barn opptil 6 år ble gitt fidaksomicin oral suspensjon 2 ganger daglig i 10 dager, dosert utfra vekt (32 mg/kg/dag, maks 400 mg/dag).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Tarminfeksjoner med *Clostridium difficile* er et økende problem som ofte kan tilskrives bruk av bredspektret antibiotika. Bakterien kan overleve lenge på overflater, og infeksjon kan også komme av kontaktsmitte. Bakteriene produserer giftstoffer (toksiner) som fører til diaré av ulik alvorlighetsgrad. *C. difficile* finnes naturlig i tykktarmen hos opptil 50% av spedbarn og 2-3% av friske voksne uten å gi symptomer. Behandling med (bredspektret) antibiotika kan endre tarmens normale bakterieflora og føre til en oppblomstring av toksinproduserende *C. difficile*. Symptomer oppstår typisk kort tid etter påbegynt antibiotikabehandling, og kan variere fra mild diaré til mer alvorlig betennelse i store deler av tykktarmen, samt hyppig og blodig diaré. De mer alvorlig affekterte pasientene opplever ofte magekramper, feber og generell sykdomsfølelse. Infeksjonen rammer eldre, syke og svake hyppigst, og kan være et betydelig problem ved helseinstitusjoner. (3,4)

CDI gir vanligvis mild og forbigående diaré, og forekomsten av behandlingstrengende *C. difficile*-infeksjoner blant barn i Norge er ikke kjent. I Norge er det meldingsplikt om infeksjoner med *C. difficile*, og i 2017 ble det rapportert om totalt 3064 tilfeller (6). Det er foreløpig noe underreportering av CDI, og i en tidligere metodevurdering ble det estimert at det årlig kan være rundt 3500 tilfeller totalt i Norge, basert på tall fra Danmark (5).

Dagens behandling

På generelt grunnlag er behandling av infeksjonssykdommer beskrevet i *Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabehandling i sykehus* (oppdatert i 2018) (3). Ved mistenkt eller påvist CDI skal utløsende antibiotika seponeres så raskt som mulig, og ved milde tilfeller vil dette som regel være tilstrekkelig for at tilstanden går over av seg selv. Ved moderat eller alvorlig sykdom er standard behandlingsregime metronidazol 250 mg x4 eller 500 mg x3 i 10 dager, eller vankomycin 125 mg x4 i 10 dager. Retningslinjene oppgir at nyere preparater som fidaksomicin ikke har funnet sin endelige plass i

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslinger om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslinger. For mer informasjon om metodevarslinger, se [Om MedNytt](#).

behandlingen, men at residivtendensen muligens kan være bedre enn for vankomycin. De nasjonale retningslinjene tar ikke spesifikt for seg behandling av barn under 12 år. Norsk barnelegeforening har utarbeidet en pediatriveileder hvor bl.a tiltak ved diaré hos småbarn oppsummeres (7). Her anbefales probiotiske melkesyrebakterier og korreksjon av eventuelt dehydrering.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering for behandling av CDI, men hos voksne og med et annet virkestoff, se Nye metoder [ID2016_050 Bezlotoxumab \(Zinplava\)](#). Metoden er besluttet tatt i bruk for definerte pasientgrupper.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det finnes minst et internasjonalt metodevarsel (1).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Barn 0 - <18 år med <i>C. difficile</i> -assosiert diaré (N =148)	Fidaksomicin <6 år: suspensjon x2 i 10 dager. 32 mg/kg/dag, maks 400 mg/dag ≥6 år: Tablett 200 mg x2 i 10 dager	Vancomycin <6 år: oral væske x4 i 10 dager. 40 mg/kg/dag, maks 500 mg/dag ≥6 år: Kapsel 125 mg x4 i 10 dager	Prosent pasienter med bekreftet klinisk respons 2 dager etter endt behandling	NCT02218372 Fase 3	Avsluttet 07.mars 2018 Har resultater
Pasienter ≥16 år med <i>C. difficile</i> -assosiert diaré (N=629)	Fidaksomicin + placebo Fidaksomicin kapsel 200 mg x2 + placebo x2 i 10 dager	Vancomycin Kapsel 125 mg x4 i 10 dager	Kureringsrate etter endt behandling (+/- 2 dager)	NCT00314951 Fase 3	Avsluttet 21.august 2008 Har resultater
Pasienter ≥16 år med <i>C. difficile</i> -assosiert diaré (N=535)	Fidaksomicin kapsler	Vancomycin kapsler	Kureringsrate etter endt behandling (+/- 2 dager)	NCT00468728 Fase 3	Avsluttet 11.desember 2009 Har resultater

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etikk	<input type="checkbox"/>
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

Hovedkilder til informasjon

1. Fidaxomicin: Specialist Pharmacy Service, NHS (oppdatert 07.januar 2019). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fidaxomicin/>
2. Preparatomtale Difclir. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/difclir-epar-product-information_no.pdf
3. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus, Helsedirektoratet (oppdatert 08. januar 2018). Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>
4. Clostridium difficile tarminfeksjon, Norsk Helseinformatikk (oppdatert 16.februar 2018). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/tarminfeksjoner/clostridium-difficile-tarminfeksjon/>
5. Hurtig metodevurdering: Zinplava (bezlotoksumab) til forebygging av tilbakefall av Clostridium difficile-infeksjon, Statens Legemiddelverk, 3.november 2017. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Bezlotoksumab%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>
6. Smittevernveilederen: Clostridium difficile-infeksjon, Folkehelseinstituttet (oppdatert 15.januar 2019). Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/clostridium-difficile-infeksjon/#forekomst-i-norge>
7. Pediatriveileder: Akutt gastroenteritt og dehydrering, Norsk barnelegeforening, Helsebiblioteket. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=6747>

Dato for første publisering	25.04.2019
Siste oppdatering	25.04.2019