

## DIFICID<sup>MC</sup>

### *Infection à Clostridioides difficile*

#### Avis transmis au ministre en novembre 2022

**Marque de commerce :** Dificid

**Dénomination commune :** Fidaxomicine

**Fabricant :** Merck

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 200 mg

#### Modification d'une indication reconnue – Avec conditions

---

##### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de la fidaxomicine pour le traitement de l'infection à *Clostridioides difficile*, si la condition suivante est respectée. De plus, il réitère la nécessité de maintenir l'étoile (★) associée à la fidaxomicine pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais.

##### Condition

- Atténuation du fardeau économique.

##### Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'infection à *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) chez les personnes présentant :
  - au moins un des facteurs de risque de récurrence suivants :
    - Âge ≥ 65 ans;
    - Immunosuppression grave;ou
  - une récurrence d'infection, soit la réapparition de symptômes nécessitant un traitement dans les 12 semaines suivant la guérison clinique de l'infection initiale;ou
  - une allergie à la vancomycine;

Les autorisations sont données pour un maximum de 20 comprimés de 200 mg par épisode d'infection.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

# Évaluation

## DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La fidaxomicine est un antibiotique appartenant à la classe des agents antibactériens macrocycliques. Difigid<sup>MC</sup> est indiqué chez les adultes pour le traitement des infections par *Clostridioides difficile* (*C. difficile*, ci-après) et est inscrit sur les listes des médicaments comme médicament d'exception en cas d'allergie à la vancomycine. La vancomycine et le métronidazole sont 2 autres antibiotiques inscrits ayant une activité bactéricide sur le *C. difficile*.

## CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 4<sup>e</sup> évaluation de Difigid<sup>MC</sup> par l'INESSS. La présente est réalisée à l'initiative de l'Institut dans le cadre des travaux de mise à jour du guide d'usage optimal (GUO) portant sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à *C. difficile*. Les consultations de cliniciens réalisées dans ce contexte ont fait état d'une discordance entre l'indication reconnue pour le paiement de la fidaxomicine et la pratique clinique souhaitée basée sur les données probantes.

## Bref historique

Février et octobre 2013 [Avis de refus](#)

Juin 2014 [Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception](#)

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

L'infection à *C. difficile* se manifeste le plus souvent par une diarrhée aqueuse, de la fièvre, une perte d'appétit, des nausées ainsi que des douleurs abdominales; elle peut causer un mégacôlon toxique, complication pouvant entraîner une perforation de l'intestin, voire le décès. Le métronidazole et la vancomycine sont efficaces pour traiter les épisodes d'infection à *C. difficile*, bien que l'utilisation du métronidazole soit désormais marginale en raison de sa plus faible efficacité.

Les données disponibles les plus récentes du programme de surveillance québécois des infections nosocomiales sont celles concernant les années 2018-2019; elles indiquent un taux d'incidence des diarrhées à *C. difficile* nosocomiales répertoriées de 3,70 par 10 000 jours-présence (INSPQ 2019a). Cela constituait une diminution pour la 4<sup>e</sup> année consécutive, réduction statistiquement significative par rapport à l'année précédente. En 2018-2019, la proportion de décès à 10 jours est de 6,8 % et celle à 30 jours, de 12,0 %.

La vancomycine est généralement très efficace pour traiter un épisode d'infection à *C. difficile*, qu'il s'agisse d'une infection initiale ou d'une récidive. Les récidives d'infection surviendraient chez 20 à 25 % des patients après un 1<sup>er</sup> épisode (Kelly 2008, Sheitoyan-Pesant 2016, Shields 2015, Miller 2010). Ces récidives imposent un lourd fardeau au patient du fait de la durée prolongée des symptômes, des traitements multiples à base d'antibiotiques et du risque de réadmission hospitalière qu'elles imposent, notamment. Jusqu'ici, aucun outil clinique n'est parvenu à offrir une valeur prédictive adéquate pour apprécier le risque de récidives (van Rossen 2021, Reveles 2018, Cobo 2017, Viswesh 2017, Zilberberg 2014).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La probabilité de subir une infection à *C. difficile* est toutefois plus importante chez les personnes en ayant subi antérieurement (Sheitoyan-Pesant 2016, MacFarland 2002, Kelly 2012). L'usage répété de la vancomycine, dont le spectre d'activité est relativement large, est également associé à une dysbiose; cela se traduit par une diminution de la diversité du microbiote, pouvant notamment conduire à une colonisation et une multiplication d'espèces opportunistes, y compris le *C. difficile*, et ainsi favoriser les récurrences. L'âge avancé, une présentation initiale sévère, une infection causée par certaines souches (O27/O78/244) et l'immunosuppression sont d'autres facteurs importants exposant à un risque accru de récurrences (Gerding 2018, Wilcox, Song 2019, Abou Chakra 2014, Eyre 2012, Johnson 2009, Revolinski 2019). Les conditions immunosuppressives associées à une survenue accrue d'infections à *C. difficile* les plus documentées sont notamment les greffes de cellules souches hématopoïétiques (Aldrete 2017, Alonso 2013, Lavallée 2016), les greffes d'organes solides (Paudel 2015, Dubberke 2018, Schluger 2019), les traitements de chimiothérapie (Scappaticci 2017, Kimura 2019) et l'infection par le VIH avec un décompte faible de lymphocytes T CD4 (Imlay 2017).

Faute d'accès à des antibiotiques permettant de réduire davantage la survenue des récurrences, les cliniciens prenant en charge des patients subissant des infections répétées ne peuvent actuellement leur offrir que la vancomycine, puisque le métronidazole n'est pas recommandé en cas de récurrence (Johnson 2021, Prehn 2021, NICE 2021). La transplantation de microbiote fécale (TMF) devient alors une option chez ces patients. Elle implique l'introduction d'un échantillon vivant de flore bactérienne humaine provenant d'un donneur sain dans l'intestin du patient malade. Cette procédure non standardisée, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun produit homologué, doit être réalisée en milieu hospitalier et fait l'objet de réticences de la part de certains patients. Des cliniciens ont également recours à la rifaximine, antibiotique non indiqué pour le traitement des infections à *C. difficile*.

## **Analyse des données**

### Données évaluées par le passé

#### *Population globale*

La valeur thérapeutique de la fidaxomicine pour le traitement de l'infection à *C. difficile* a déjà été reconnue par le passé. Cela était notamment basé sur les données provenant des études de Cornely (avril 2012) et de Louie (2011), qui démontrent que la fidaxomicine administrée à la dose de 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours est non inférieure à la vancomycine administrée à raison de 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours pour atteindre la guérison clinique de l'infection. Les données évaluées montrent également que le recours à la fidaxomicine réduit le risque de récurrences de l'infection comparativement à la vancomycine. Toutefois, chez les personnes infectées par la souche virulente NAP1/B1/O27, la différence numérique en faveur de la fidaxomicine n'atteint pas le seuil de signification statistique. Or, en 2011, cette souche était responsable de 56,5 % des infections à *C. difficile* rapportées dans la province (INSPQ, 2012), alors que dans les études évaluées, la proportion des patients infectés par cette souche était plus faible; elle variait de 33 à 38 %. Ainsi, bien que l'ampleur de cette différence ait été difficile à apprécier, des bénéfices moindres que ceux observés dans les études étaient attendus en raison de la prépondérance de cette souche virulente au Québec.

#### *Sous-populations à risque de récurrences*

L'analyse de Cornely (août 2012), réalisée à partir de données jumelées provenant des 128 patients dont l'infection à *C. difficile* traitée au cours des études pivots était une 1<sup>re</sup> récurrence, a également été évaluée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Ses principaux résultats montrent que la proportion de patients ayant présenté une 2<sup>e</sup> récurrence est significativement plus faible chez les patients ayant reçu la fidaxomicine que chez ceux traités par la vancomycine, tant dans les 14 jours que dans les 28 jours suivant la résolution de la 1<sup>re</sup> récurrence. L'ampleur de la différence entre les groupes était au moins semblable à celle observée sur l'ensemble de la population de l'étude. Toutefois, cette analyse n'ayant pas été conçue pour comparer les résultats en fonction de la virulence des souches, il a été jugé que ses conclusions ne pouvaient pas être transposées au contexte québécois. Par ailleurs, l'analyse *post hoc* portant sur les données jumelées des patients atteints d'un cancer et ayant participé aux études pivots (Cornely 2013) montre la supériorité de la fidaxomicine dans la prévention des récurrences chez cette catégorie de patients à risque, avec une réduction des récurrences par rapport à la vancomycine d'une ampleur au moins semblable à celle de l'ensemble de la population des études.

Lors la dernière évaluation ([INESSS 2014](#)), la fidaxomicine a été inscrite comme médicament d'exception afin que les quelques patients infectés par cette bactérie et allergiques à la vancomycine puissent avoir accès à une option thérapeutique.

### Nouvelles données

#### *Efficacité – Population globale*

L'étude EXTEND, essai contrôlé à répartition aléatoire de phase IIIb/IV réalisé à devis ouvert, a été répertoriée (Guery 2018). Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de la fidaxomicine et de la vancomycine chez des patients hospitalisés âgés de 60 ans ou plus avec une infection à *C. difficile* confirmée. La répartition aléatoire prévoyait une stratification selon la sévérité de l'infection (sévère ou non sévère), la présence ou non d'un cancer, l'âge (< 75 ans ou ≥ 75 ans) et le nombre d'épisodes antérieurs d'infection à *C. difficile* subis dans les 3 mois précédant l'inclusion (0, 1 ou 2). Les patients étaient répartis aléatoirement pour recevoir la fidaxomicine selon un schéma dégressif (200 mg 2 fois par jour pendant 5 jours, puis 200 mg tous les 2 jours pour un traitement d'une durée totale de 25 jours), ou la vancomycine à raison de 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. Le paramètre principal évalué était la guérison clinique soutenue 30 jours après la fin du traitement (jour 40 pour le groupe ayant reçu la vancomycine; jour 55 pour celui traité par la fidaxomicine). Le maintien de la guérison clinique était évalué aux jours 45, 55 et 90 et la survenue de récurrences jusqu'au jour 90, notamment; les résultats de ces paramètres secondaires sont considérés comme exploratoires en raison de l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses.

Ses principaux résultats selon l'analyse en intention de traiter :

- démontrent un taux de guérison global 30 jours après la fin du traitement de 70 % (124/177) dans le groupe ayant reçu la fidaxomicine et de 59 % (106/179) dans le groupe ayant reçu la vancomycine (Rapport de cotes [RC] : 1,62 [Intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 1,04 à 2,54];  $p = 0,03$ ). Aucune différence entre les groupes n'a été mise en évidence concernant les facteurs de stratification, à l'exception de l'infection sévère, qui semble associée à une différence statistiquement significative en faveur de la fidaxomicine ( $p = 0,019$ ).
- indiquent une survenue moindre et faible de récurrences, soit 2 % chez les patients ayant reçu la fidaxomicine contre 17 % chez ceux traités par la vancomycine, au jour 40 (RC : 0,09 [IC95 % : 0,03 à 0,29;  $p < 0,0001$ ) et corroborée par les données au jour 55 (4 % contre 18 %;  $p < 0,0001$ ) et 90 (6 % contre 19 %;  $p = 0,00073$ ).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- montrent que la proportion de patients subissant des effets indésirables liés au traitement est semblable entre les groupes (67 % dans le groupe fidaxomicine contre 71 % dans le groupe vancomycine).

Ces résultats démontrent que la fidaxomicine administrée selon un schéma posologique « prolongé-pulsé » destiné à préserver le microbiote intestinal permet d'atteindre un taux de guérison global supérieur à celui de la vancomycine. Ils semblent également confirmer la réduction marquée des récurrences dans le groupe ayant reçu la fidaxomicine par rapport à celui traité par la vancomycine. Il n'est pas clair le faible taux de récurrences observé pourrait être lié au schéma posologique.

Deux autres études de plus faible qualité méthodologique viennent corroborer les résultats des études précédemment évaluées, avec une fréquence de récurrences moindre chez les patients traités par la fidaxomicine que chez ceux ayant reçu la vancomycine (Housman 2016, Mikamo 2018).

#### *Données chez des patients à haut risque de récurrence d'infection*

Depuis les dernières évaluations, aucune étude prospective contrôlée et à répartition aléatoire ayant pour objectif d'évaluer les bénéfices potentiels de la fidaxomicine chez des patients présentant un risque accru de récurrences n'a été publiée. Les données disponibles sont les résultats d'analyses de sous-groupes des études pivots, qui indiquent que les bénéfices procurés par la fidaxomicine en termes de réduction des récurrences chez des patients ayant reçu un diagnostic de cancer ainsi que chez les personnes de plus de 65 ans, 2 populations à risque accru de récurrences, sont d'une ampleur semblable à celle de la population globale des études. Cette supériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine dans la prévention des récurrences chez des patients à haut risque d'en subir est corroborée par quelques données expérientielles (Kohinke 2019).

L'étude MODIFY évalue l'efficacité du bezlotoxumab, anticorps monoclonal non commercialisé au Canada, en prévention des récurrences chez des patients à haut risque d'en subir (Gerding 2018). Les résultats d'une analyse post hoc de cet essai montrent une réduction très marquée des récurrences, tant chez les patients ayant un seul facteur de risque de récurrences que chez ceux en ayant davantage, alors qu'il ne semble pas y avoir de différence significative chez les patients ne présentant pas de facteur de risque de récurrence. Cela indique qu'il pourrait y avoir un intérêt à cibler les patients présentant des facteurs majeurs de risque de récurrences.

#### *Données relatives au contexte québécois*

L'incidence des infections à *C. difficile* a diminué d'environ 47 % entre 2014-15 et 2018-19 (INSPQ 2019a). La proportion d'infections liées à la souche NAP1/027 – souche virulente qui était prédominante au Québec lors des précédentes évaluations de la fidaxomicine par l'INESSS – a quant à elle fortement diminué, passant de 56,5 % en 2011 à 13,6 % en 2019 (INSPQ 2019b).

Une étude de cohorte rétrospective conduite sur les dossiers médicaux de patients hospitalisés ayant reçu un diagnostic d'infection à *C. difficile* au centre hospitalier de Sherbrooke entre 1998 et 2013 a été répertoriée (Sheitoyan-Pesant 2016). Elle a pour objectif d'évaluer le fardeau et la sévérité des récurrences de l'infection, définies comme la réapparition de diarrhées nécessitant la mise en place d'un traitement, dans les 14 à 60 jours suivant la résolution de l'épisode initial. L'analyse a porté sur 1 527 patients. Ses résultats indiquent que la probabilité de développer une 1<sup>re</sup> récurrence à la suite de l'infection initiale est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de 25 % (354/1 418). Par ailleurs, 38 % (128/334) de ces patients ont subi une 2<sup>e</sup> récurrence; parmi eux, 29 % (35/121) en ont subi une 3<sup>e</sup>, dont 27 % (9/33) en ont eu au moins une subséquente. La proportion de cas sévères était de 47 % pour les épisodes initiaux, de 31 % pour les 1<sup>res</sup> récurrences et de 25 % et 17 %, respectivement, pour les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> récurrences. La sévérité et le risque de complications des 1<sup>res</sup> récurrences ont toutefois diminué au fil du temps, de concert avec l'utilisation plus systématique de la vancomycine. Des proportions respectives de 34, 28 et 4 % des récurrences ont nécessité une hospitalisation, étaient d'intensité sévère ou accompagnées de complications. Il n'est pas clair si la réduction graduelle de la sévérité des épisodes est liée à une meilleure prise en charge de l'infection ou à une diminution de la circulation de certaines souches virulentes de la bactérie.

#### *Recommandations des guides de pratique clinique*

Quatre principaux guides de pratique clinique (GPC) ont été recensés lors de la revue de littérature réalisée en vue de la mise à jour du GUO pour le traitement de la diarrhée ou de la colite associée au *C. difficile*. Il s'agit de ceux de la Société américaine des maladies infectieuses (IDSA) (Johnson 2021), de la Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses (ESCMID) (Prehn 2021), du National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021) et de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI) (Loo 2018).

Il n'existe actuellement pas de consensus sur la place de la fidaxomicine en pratique clinique. Certains GPC la considèrent comme une option de 1<sup>re</sup> intention, alors que ceux qui prennent en compte les aspects économiques et autres enjeux d'accès la considèrent comme un 2<sup>e</sup> choix de traitement. L'AMMI (Loo 2018) stipule que son utilisation pourrait être efficace pour le traitement d'une 1<sup>re</sup> infection chez des patients présentant des facteurs de risque de récurrences. En ce qui concerne le traitement d'une 1<sup>re</sup> récurrence, tous considèrent la fidaxomicine comme l'option à privilégier, à l'exception du guide de l'AMMI, qui la considère également comme une alternative à la vancomycine. La prise en charge des récurrences multiples ne fait l'objet d'aucun consensus parmi les guides répertoriés; seul le NICE considère la fidaxomicine en monothérapie comme une option envisageable dans ce contexte.

#### **Perspective du clinicien**

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

#### *Constats actuels*

Le recours à la fidaxomicine est extrêmement limité par l'indication de paiement actuelle, puisque les patients présentant une allergie à la vancomycine sont extrêmement rares. Présentement, une infection initiale est traitée par la posologie standard de vancomycine. L'efficacité moindre du métronidazole rend désormais son utilisation peu appropriée. Une 1<sup>re</sup> récurrence est davantage prise en charge par la vancomycine, selon un schéma posologique dégressif et intermittent (schéma dégressif ci-après). La façon de traiter les récurrences ultérieures est hautement dépendante des pratiques locales. Certains cliniciens vont recourir à la vancomycine comme traitement d'induction de la rémission (pour éradiquer les spores végétatives), suivie de la fidaxomicine (administrée tous les 2 jours sur une période de 40 jours ou à la posologie standard). D'autres n'ont pas du tout recours à la fidaxomicine en raison de son efficacité décevante après plusieurs récurrences. Certains centres ont également recours à la rifaximine, antibiotique utilisé hors indication. L'administration à long terme de la plus petite dose

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

efficace de vancomycine (125 mg 1 fois par jour, voire plus rarement tous les 2 jours) peut également stabiliser des patients aux prises avec des récurrences multiples.

La TMF est habituellement réservée aux situations de dernier recours; son accès est inégal à travers la province et les protocoles utilisés diffèrent d'un centre à l'autre. Avant la pandémie de COVID-19, la fréquence de son utilisation était en croissance, mais elle était somme toute peu répandue. Elle requiert des ressources humaines et matérielles importantes, ce qui la rend peu accessible dans un contexte de saturation des plateaux techniques. Certains centres ont d'ailleurs complètement cessé la TMF depuis la survenue de la pandémie de COVID-19. Les experts estiment très inapproprié qu'une procédure expérimentale coûteuse et dont les conséquences possibles à long terme sont inconnues puisse être privilégiée lorsqu'un antibiotique efficace comme la fidaxomicine est disponible.

#### *Pratique désirée*

Les experts consultés dans le cadre de la présente évaluation ainsi que les membres du comité consultatif collaborant à la mise à jour du GUO pour le traitement de la diarrhée ou de la colite associée au *C. difficile* estiment à l'unanimité que la fidaxomicine a une place dans le traitement de 1<sup>re</sup> intention de l'infection. Il est en effet, selon eux, primordial d'induire une rémission clinique tout en réduisant de façon significative la survenue de récurrences dès le 1<sup>er</sup> épisode. Ils estiment que la fidaxomicine devrait minimalement pouvoir être utilisée en 1<sup>re</sup> intention chez les personnes présentant un risque accru de récurrences, c'est-à-dire celles présentant des facteurs majeurs de risque de récurrences (antécédent d'infection, âge  $\geq$  65 ans, immunosuppression grave [greffe d'organe solide, de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques, chimiothérapie cytotoxique, immunothérapie, neutropénie profonde, VIH avec CD4  $<$  200/mm<sup>3</sup>]). D'après leur expérience clinique, ces patients représentent une proportion de 30 à près de 50 % des patients traités pour une infection à *C. difficile*.

Certains membres du comité consultatif pour la mise à jour du GUO ont également manifesté un intérêt à recourir à la fidaxomicine chez les patients présentant un échec de traitement à la vancomycine ainsi que chez ceux atteints de maladies inflammatoires de l'intestin, en raison des risques de complications accrus chez cette population. Ils estiment que l'accès à la fidaxomicine dans ces situations serait d'autant plus important que l'administration répétée de vancomycine provoque de la dysbiose, qui favorise à son tour les récurrences. Un traitement initial optimal minimiserait les récurrences et, éventuellement, le recours à la TMF.

En ce qui a trait à la prise en charge des récurrences, les cliniciens consultés soulignent que, comme la plupart des GPC le recommandent et conformément aux données cliniques disponibles, la fidaxomicine devrait pouvoir être employée pour le traitement de toute 1<sup>re</sup> récurrence d'infection. En pratique, les récurrences ne peuvent être formellement distinguées des réinfections. Les récurrences surviennent généralement très rapidement après la résolution clinique d'une infection. Ainsi, les infections survenant dans les 8 à 12 semaines suivant la résolution d'une infection sont généralement prises en charge comme une récurrence. La fidaxomicine n'ayant pas été étudiée pour la prise en charge de récurrences multiples, sa place dans ces circonstances semble moins claire; les consultations réalisées indiquent que la fidaxomicine est peu susceptible d'être utilisée en cas de récurrences multiples.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

### **Besoin de santé**

Il existe un besoin de santé pour des options de traitement bien tolérées, efficaces pour induire une guérison clinique des infections à *C. difficile* et capables de réduire le risque de récurrences. Cela éviterait de recourir à des traitements non approuvés pour le traitement des diarrhées à *C. difficile* et de réserver la TMF aux situations de dernier recours. La fidaxomicine pourrait combler ce besoin de santé chez les patients dont le microbiote n'a pas été altéré par une exposition répétée à la vancomycine. Son recours d'emblée chez les personnes présentant un risque accru de récurrences pourrait réduire leur survenue dès le 1<sup>er</sup> épisode.

### **Conclusion sur la valeur thérapeutique**

Compte tenu de ce qui précède, la reconnaissance de la valeur thérapeutique de la fidaxomicine est maintenue. Les motifs sont les suivants :

- La fidaxomicine est au moins non inférieure à la vancomycine pour atteindre la guérison clinique de l'infection à *C. difficile*, et supérieure à cette dernière pour réduire la survenue de récurrences. Elle est également bien tolérée.
- La diminution importante de la prévalence de la souche NAP1/027 au Québec fait en sorte que les résultats des études peuvent désormais être transposés à la pratique québécoise, ce qui réduit l'incertitude relative au nombre de patients à traiter par la fidaxomicine pour éviter une récurrence.
- De l'avis des cliniciens consultés, le recours à la fidaxomicine devrait minimalement être permis pour toute 1<sup>re</sup> récurrence d'infection, ainsi qu'en 1<sup>re</sup> intention pour le traitement d'un 1<sup>er</sup>/nouvel épisode chez les patients présentant des facteurs majeurs de risque de récurrence.
- Les données issues d'analyses de sous-groupes des études pivots ainsi que de rares données expérientielles indiquent que l'ampleur des bénéfices procurés par la fidaxomicine chez les populations à risque accru de récurrences est semblable à celle observée dans la population globale des essais.
- Élargir l'accès à la fidaxomicine comblerait le besoin de santé, qui réside principalement dans la diminution du risque de récurrences d'infection.

### **JUSTESSE DU PRIX**

Le prix de vente garanti de la fidaxomicine et de ses comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de l'infection à *C. difficile* se trouvent dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



## Coût d'acquisition de la fidaxomicine et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût par traitement <sup>c</sup>
Fidaxomicine, Co. Difidid <sup>MC</sup>	200 mg BID pendant 10 jours	79,20 \$/200 mg <sup>d</sup>	1 584 \$
<b>COMPARATEURS</b>			
Vancomycine, Caps. Versions génériques	<p><u>1<sup>er</sup> épisode :</u> 125 mg QID pendant 10 jours</p> <p><u>1<sup>re</sup> récurrence :</u> Schéma dégressif sur 7 semaines</p>	<p><u>Milieu communautaire</u> 5,18 \$/125 mg 10,36 \$/250 mg</p> <p><u>Établissement de santé</u> █ \$/125 mg █ \$/250 mg</p>	<p><u>1<sup>er</sup> épisode :</u> █ à 207 \$</p> <p><u>1<sup>re</sup> récurrence :</u> 213 à 440 \$</p>
Métronidazole, Co. Version générique	500 mg TID pendant 14 jours	0,06 \$/250 mg	5 \$

BID : Deux fois par jour; Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; QID : Quatre fois par jour; TID : Trois fois par jour.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent de la *Liste des médicaments* ou des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (octobre 2022).

c Le calcul de ce coût tient compte d'une observance thérapeutique parfaite. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Le prix d'un comprimé de 200 mg de fidaxomicine en établissement de santé (█ \$) est █ à celui figurant sur la *Liste des médicaments*.

### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, aucune nouvelle analyse n'a été soumise par le fabricant. Ainsi, en l'absence de données, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine pour le traitement d'une 1<sup>re</sup> infection à *C. difficile*. Notons que lors de l'évaluation de 2013 par l'INESSS, la fidaxomicine avait reçu un avis de refus d'inscription, puisque le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) comparativement à la vancomycine avait été jugé trop élevé pour cette population (INESSS 2013). Il est important de souligner que, depuis cette évaluation, le prix de la fidaxomicine a été revu à la baisse (-28 %). Toutefois, malgré cette réduction et en considérant un RCUI lors de la précédente évaluation supérieur à 200 000 \$ par QALY gagné, il est peu probable que le nouveau RCUI par rapport à la vancomycine pour le traitement d'une 1<sup>re</sup> infection soit inférieur aux seuils d'efficacité habituellement acceptés.

Ainsi, en raison notamment de son coût élevé, l'INESSS estime plus approprié de restreindre l'utilisation de la fidaxomicine aux populations présentant un risque accru de récurrences lors d'une 1<sup>re</sup> infection à *C. difficile*. En effet, comme soulevé dans l'étude MODIFY et selon l'avis des cliniciens consultés, cette population pourrait davantage bénéficier de ce traitement, puisqu'une réduction plus marquée des récurrences est observée. En ce sens, l'INESSS a calculé le nombre de patients à traiter par la fidaxomicine pour éviter une récurrence, comparativement à la vancomycine. Selon les résultats des études de Cornely (2012) et de Louie (2011), il faudrait traiter respectivement 8 et 11 personnes pour éviter une récurrence. En émettant l'hypothèse d'une ampleur d'effet semblable à celle de la population générale chez les personnes immunosupprimées, comme indiqué par les résultats d'analyses de sous-groupes des études

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pivots, et en considérant la différence de coût de traitement par la vancomycine, il coûterait environ 11 300 et 15 500 \$ pour éviter une récurrence.

En outre, à la suite d'une revue rapide de la littérature, une analyse coût-utilité réalisée en Ontario (Lapointe-Shaw 2016) a été retenue afin d'évaluer l'efficacité de la fidaxomicine en cas de 1<sup>re</sup> récurrence d'infection à *C. difficile*. Celle-ci porte sur la comparaison de 6 différentes stratégies pour traiter la récurrence d'infection à *C. difficile*, soit la fidaxomicine, le métronidazole, la vancomycine, la TMF par lavement, par tube nasogastrique et par colonoscopie sur un horizon temporel à vie et selon la perspective du ministère de la Santé ontarien. Les résultats concernant l'analyse de l'efficacité du traitement de la 1<sup>re</sup> récurrence des infections à *C. difficile* indiquent que la TMF par colonoscopie et la TMF par lavement sont les options les plus efficaces. Toutefois, en considérant que la TMF peut être difficile d'accès et peu utilisée dans certains établissements de santé, la fidaxomicine serait l'option de traitement à privilégier. En effet, dans ces circonstances, l'étude rapporte que comparativement à la vancomycine, la fidaxomicine a un RCUI évalué à environ 11 000 \$ par QALY gagné.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**


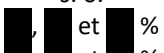
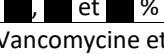


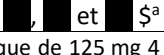
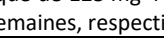
En diminuant la survenue de récurrences d'infection à *C. difficile*, la fidaxomicine pourrait réduire le risque d'hospitalisations et de complications lié à ces dernières, et ainsi concourir à réduire l'utilisation des ressources du système de santé et de services sociaux qu'elles occasionnent.

#### **Analyse d'impact budgétaire**



Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de la modification de l'indication reconnue de la fidaxomicine pour le traitement de l'infection à *C. difficile*. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	7 437, 7 437 et 7 437	4 082, 4 082 et 4 082
1 <sup>er</sup> épisode	5 454, 5 454 et 5 454	s. o.
1 <sup>er</sup> épisode (avec risque accru de récurrences)	s. o.	2 131, 2 131 et 2 131 (±25 %)
1 <sup>re</sup> récurrence	1 423, 1 423 et 1 423	1 399, 1 399 et 1 399
2 <sup>e</sup> récurrence	559, 559 et 559	552, 552 et 552
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de la fidaxomicine (sur 3 ans)		
1 <sup>er</sup> épisode		s. o.
1 <sup>er</sup> épisode (avec risque accru de récurrences)	s. o.	95, 95 et 95 %
1 <sup>re</sup> récurrence		30, 40 et 50 % (±10 %)
2 <sup>e</sup> récurrence		35, 50 et 55 %
Principale provenance de ces parts de marché	Vancomycine et métronidazole	Vancomycine et métronidazole
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>		
Coût moyen par personne traitée		
Fidaxomicine		1 642 \$
Métronidazole		15 \$
Vancomycine – Milieu communautaire		230, 478 et 660 \$ <sup>a</sup>
Vancomycine – Établissement de santé		213 et 295 \$ <sup>a</sup>

a Ce coût moyen de traitement tient compte d'un schéma posologique de 125 mg 4 fois par jour pendant 10 jours, d'un schéma dégressif sur 7 semaines et d'un schéma dégressif sur 13 semaines, respectivement.

Selon le fabricant, le traitement de  patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de  \$ pour les établissements de santé et la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté un ensemble de modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de personnes admissibles au traitement : Le fabricant estime que tous les patients ayant un 1<sup>er</sup> épisode d'infection à *C. difficile* seraient potentiellement admissibles au traitement. Toutefois, l'indication reconnue pour le paiement proposée par l'INESSS cible seulement les patients présentant un risque accru de récurrences. Selon les cliniciens consultés par l'INESSS, ces patients représentent environ 40 % du marché. L'INESSS fait varier ce paramètre en analyse de sensibilité afin de tenir compte de l'incertitude qui l'entoure. Cette modification a pour effet de réduire le nombre de patients admissibles au traitement.
- Répartition actuelle du marché : Le fabricant s'est basé sur des données portant sur l'utilisation des antibiotiques pour certaines infections spécifiques et provenant de différents hôpitaux canadiens. Il appert que, pour la 1<sup>re</sup> récurrence, le schéma dégressif de vancomycine sur 7 semaines

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

est davantage utilisé. Toutefois, selon les cliniciens consultés par l'INESSS, le marché serait plutôt réparti également entre le schéma posologique de 10 jours de vancomycine et le schéma dégressif sur 7 semaines. De plus, pour la 2<sup>e</sup> récurrence, le fabricant estime que le schéma dégressif sur 13 semaines est utilisé chez la quasi-totalité des patients. Selon les cliniciens consultés, ce schéma posologique est très peu utilisé au Québec, ils privilégient plutôt le schéma dégressif de vancomycine sur 7 semaines. Notons qu'une incertitude réside quant à la répartition exacte des traitements sur le marché québécois et, pour tenir compte de cet aspect, l'INESSS considère différentes valeurs en analyse de sensibilité. Ces modifications ont pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

- Parts de marché de la fidaxomicine : Celles mises de l'avant par le fabricant sont jugées sous-estimées. Selon les cliniciens consultés, la quasi-totalité des patients présentant un risque accru de récurrences se verraient offrir la fidaxomicine, celle-ci ayant démontré un avantage pour réduire le risque de récurrences. De plus, les cliniciens estiment que, pour la 1<sup>re</sup> récurrence, les parts de marché de la fidaxomicine seraient légèrement plus élevées, soit jusqu'à 50 % à la 3<sup>e</sup> année. Ces modifications ont pour effet d'augmenter le nombre de patients recevant la fidaxomicine, et, donc, l'impact budgétaire.

#### Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue de Difidid<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection à *C. difficile* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	1 380 612 \$	1 465 939 \$	1 533 759 \$	4 380 310 \$
Établissements	2 761 510 \$	3 033 305 \$	3 234 074 \$	9 028 889 \$
Total <sup>b</sup>	4 142 122 \$	4 499 244 \$	4 767 833 \$	13 409 199 \$
Nombre de personnes	2 638	2 860	3 028	8 526
<b>IMPACT NET</b>				
RAMQ <sup>a,c</sup>	1 234 845 \$	1 300 953 \$	1 354 396 \$	3 890 194 \$
Établissements <sup>b,d</sup>	2 558 052 \$	2 798 040 \$	2 976 742 \$	8 332 834 \$
Total	3 792 897 \$	4 098 992 \$	4 331 138 \$	12 223 027 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur <sup>e</sup>			9 382 232 \$
	Scénario supérieur <sup>f</sup>			15 092 635 \$

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.

b Exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d L'impact net tient compte de l'utilisation actuelle de la fidaxomicine dans les établissements de santé.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction à 30 % de la proportion de patients présentant un risque accru de récurrences, d'une augmentation de l'utilisation du schéma dégressif de 7 semaines de vancomycine pour une 1<sup>re</sup> récurrence dans la répartition actuelle du marché et d'une réduction de 10 % des parts de marché de la fidaxomicine pour la 1<sup>re</sup> récurrence (10, 20 et 30 %).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation à 50 % de la proportion de patients présentant un risque accru de récurrences, d'une réduction de l'utilisation du schéma dégressif de 7 semaines de vancomycine pour une 1<sup>re</sup> récurrence dans la répartition actuelle du marché et d'une augmentation de 10 % des parts de marché de la fidaxomicine pour la 1<sup>re</sup> récurrence (40, 50 et 60 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 12,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget du système de santé au cours des 3 premières années suivant la modification de l'indication reconnue

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pour le paiement de la fidaxomicine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 8 526 patients seraient traités.

Notons que, dans la dernière année, environ 53 patients ont reçu un remboursement pour la fidaxomicine par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, pour un coût annuel d'environ 90 200 \$. L'analyse présentée ne tient pas compte de ces patients.

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre de modifier l'indication reconnue pour le paiement de la fidaxomicine. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La fidaxomicine est non inférieure à la vancomycine pour atteindre la guérison clinique de l'infection à *C. difficile* et supérieure à celle-ci pour réduire la survenue de récurrences et le fardeau leur étant associé.
- L'évolution de la prévalence de la souche NAP1/027 au cours de la dernière décennie réduit l'incertitude quant au nombre de patients à traiter par la fidaxomicine pour éviter une récurrence.
- Le besoin de santé réside principalement dans la prévention des récurrences.
- Les experts consultés estiment primordial de pouvoir traiter en 1<sup>re</sup> intention les patients présentant un risque accru de récurrences ainsi que toute 1<sup>re</sup> récurrence afin de maximiser la probabilité de briser le cycle des récurrences multiples. Les données disponibles indiquent que l'ampleur des bénéfices est maintenue chez ces patients.
- Le coût de traitement par la fidaxomicine est de 1 584 \$. Il est supérieur à celui de la vancomycine (■ à 440 \$) et du métronidazole (5 \$).
- Pour les patients présentant un risque accru de récurrences, l'INESSS ne peut statuer sur l'efficacité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine, car aucune nouvelle analyse pharmacoéconomique n'a été soumise par le fabricant. D'un autre côté, il faudrait traiter 8 à 11 patients par la fidaxomicine comparativement à la vancomycine pour éviter une récurrence, ce qui coûterait environ 11 300 à 15 500 \$. Enfin, chez les patients ayant une 1<sup>re</sup> récurrence, selon l'étude de Lapointe-Shaw (2016), comparativement à la vancomycine, la fidaxomicine a un RCUI à environ 11 000 \$ par QALY gagné.
- Des coûts d'environ 12,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget du système de santé au cours des 3 premières années suivant la modification proposée de l'indication reconnue de la fidaxomicine. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 8 526 patients seraient traités. Ajoutons que 53 patients ont reçu un remboursement pour la fidaxomicine par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, pour un coût annuel d'environ 90 200 \$.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, et coll.** Risk factors for recurrence, complications and mortality in Clostridium difficile infection: a systematic review. PLoS One. 2014;9:e98400.
- **Aldrete SD, Kraft CS, Magee MJ, et coll.** Risk factors and epidemiology of Clostridium difficile infection in hematopoietic stem cell transplant recipients during the peritransplant period. Transpl Infect Dis 2017.
- **Alonso CD, Dufresne SF, Hanna DB, et coll.** Clostridium difficile infection after adult autologous stem cell transplantation: a multicenter study of epidemiology and risk factors. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:1502-8.
- **Avni T, Babitch T, Ben-Zvi H, et coll.** Clostridioides difficile infection in immunocompromised hospitalized patients is associated with a high recurrence rate. Int J Infect Dis. 2020;90:237-42.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Cobo J, Merino E, Martínez C, et coll.** Nosocomial Infection Study Group. Prediction of recurrent clostridium difficile infection at the bedside: the GEIH-CDI score. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):393-8.
- **Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et coll.** 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 apr;12(4):281-9.
- **Cornely OA, Miller MA, Fantin B, et coll.** Resolution of Clostridium difficile-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. *J Clin Oncol* 2013 Jul;31(19):2493-9.
- **Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et coll.** Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection; fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012 aug;55(Suppl 2):S154-61.
- **Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, et coll.** Epidemiology and outcomes of Clostridium difficile infection in allogeneic hematopoietic cell and lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018;20:e12855.
- **Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, et coll.** Predictors of first recurrence of Clostridium difficile infection: implications for initial management. *Clin Infect Dis*. 2012;55:S77-87.
- **Fortin E, Thirion DJG, Ouakki M, et coll.** Role of high-risk antibiotic use in incidence of health-care-associated Clostridioides difficile infection in Quebec, Canada: a population-level ecological study. *Lancet Microbe* 2021;2:e182-90.
- **Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, et coll.** Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection in patients at increased risk for recurrence. *Clin Infect Dis* 2018; 67:649-56.
- **Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR et coll.** Economic healthcare costs of *clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect*.2010,74:309-18.
- **Gravel D, Miller M, Simor Andrew et coll.** Health Care-Associated Clostridium difficile Infection in Adults Admitted to Acute Care Hospitals in Canada: A Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *CID* 2009, 48: 568-576.
- **Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, et coll.** Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18(3):296-307.
- **Housman ST, Thabit AK, Kuti JL, et coll.** Assessment of Clostridium difficile burden in patients over time with first episode infection following fidaxomicin or vancomycin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:215e8.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Dificid<sup>MC</sup> – Infection à Clostridioides difficile. Québec. QC: INESSS; 2014. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2014/Dificid\\_2014\\_06\\_CAV.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2014/Dificid_2014_06_CAV.pdf)
- **Institut National de Santé Publique du Québec.** Diarrhées associées au *Clostridium difficile*: résultats de surveillance, 2018-2019. 2019a. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/infections-nosocomiales/spin/dacd/surveillance-2018-2019> (consulté le 28 juillet 2022).
- **Institut National de Santé Publique du Québec.** Sommaire des résultats de la surveillance laboratoire des souches de Clostridioides difficile d'acquisition nosocomiale et communautaire au Québec, 2018-2019. 2019b. Disponible à : [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2697\\_surveillance\\_souches\\_clostridioides\\_difficile.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2697_surveillance_souches_clostridioides_difficile.pdf) (consulté le 9 août 2022)
- **Institut national de santé publique du Québec.** Surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* au Québec. Bilan du 15 août 2010 au 13 août 2011. 2012; 47 pages.
- **Johnson S.** Recurrent Clostridium difficile infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009;58(6):403-10.
- **Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et coll.** Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. *Clinical Infectious Diseases*; 73(5), 2021, e1029-44.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Kelly CP.** Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection ? *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl. 6):21-7.
- **Kelly CP, LaMont JT.** *Clostridium difficile*—more difficult than ever. *N Engl J Med.* 2008;359(18):1932–40.
- **Kimura T, Snijder R, Sugitani T, et coll.** Characterization and risk factors for recurrence of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in Japan: A nationwide real-world analysis using a large hospital-based administrative dataset. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2019;25(8);615-62.
- **Kohinke R, McDaniel L, Perhac A, et coll.** First-line fidaxomicin use in high-risk inpatients reduces recurrence rates. Abstract 2437. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 2):S842.
- **Lapointe-Shaw L, Tran KL, Coyte PC, et coll.** Cost-Effectiveness Analysis of Six Strategies to Treat Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149521.
- **Lavallee C, Labbe AC, Talbot JD, et coll.** Risk factors for the development of *Clostridium difficile* infection in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a single-center study in Quebec, Canada. *Transpl Infect Dis* 2016;19.
- **Leblanc M.** Guide de pratique clinique : Traitement de l'infection à *Clostridium difficile* (ICD). Disponible à : [https://www.santeestrie.qc.ca/clients/SanteEstrie/Professionnels/guide-antibiogouvernance/GPR-IF-001\\_Guide\\_de\\_pratique\\_ICD\\_2022-06.pdf](https://www.santeestrie.qc.ca/clients/SanteEstrie/Professionnels/guide-antibiogouvernance/GPR-IF-001_Guide_de_pratique_ICD_2022-06.pdf) (consulté le 12 août 2022)
- **Li Q.** *Clostridioides difficile* infection (CDI) in adults 2020. Disponible à : [https://www.muhcasp.com/files/ugd/7b3751\\_0f0062557fdb4ccdb466e872f0b10424.pdf](https://www.muhcasp.com/files/ugd/7b3751_0f0062557fdb4ccdb466e872f0b10424.pdf) (consulté le 12 août 2022).
- **Loo GV, Davis I, Embil J, et coll.** Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada treatment practice guidelines for *Clostridium difficile* infection. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* 2018;3(2):71-92.
- **Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et coll.** Fidaxomicin versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364(5):422-31.
- **McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM.** Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1769–75.
- **McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM et coll.** The economic burden of *Clostridium difficile*, *Clin Microbiol Infect* 2012,18(3):282-9.
- **Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, et coll.** Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in a randomized, double-blind, comparative phase III study in Japan. *J Infect Chemother* 2018;24:744–52.
- **Miller M, Gravel D, Mulvey M, et coll.** Health care associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):194–201.
- **Mullane KM, Miller MA, Weiss K, et coll.** 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(5):440-7.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Dans : *Clostridioides difficile* infection: antimicrobial prescribing. London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021.
- **Pépin J, Routhier S, Gagnon S et coll.** Management and outcomes of a first Recurrence of *Clostridium difficile*–associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006;42:758–64.
- **Reveles KR, Mortensen EM, Koeller JM, et coll.** Derivation and validation of a *Clostridium difficile* infection recurrence prediction rule in a national Cohort of Veterans. *Pharmacotherapy* 2018;38(3):349-56.
- **Revolinski SL, Munoz-Price LS.** *Clostridium difficile* in Immunocompromised Hosts: A review of epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):2144-53.
- **Scappaticci GB, Perissinotti AJ, Nagel JL, et coll.** Risk factors and impact of *Clostridium difficile* recurrence on haematology patients, *J Antimicrob Chemother* 2017;72(5):1488-95.
- **Schluger A, Rosenblatt R, Knotts R, et coll.** *Clostridioides difficile* infection and recurrence among 2622 solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(6):e13184.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Sheitoyan-Pesant C, Abou Chakra CN, Pépin J, et coll.** Clinical and healthcare burden of multiple recurrences of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2016;62(5):574-80.
- **Shields K, Araujo-Castillo RV, Theethira TG, et coll.** Recurrent Clostridium difficile infection: from colonization to cure. Anaerobe. 2015;34:59–73.
- **Song JH, Kim YS.** Recurrent Clostridium difficile Infection: risk factors, treatment, and prevention. Gut Liver. 2019;13(1):16-24.
- **van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et coll.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect 2021;27 Suppl 2:S1-S21.
- **van Rossen TM, van Dijk LJ, Heymans MW, et coll.** External validation of two prediction tools for patients at risk for recurrent Clostridioides difficile infection. Therap Adv Gastroenterol 2021;14:1756284820977385.
- **Viswesh V, Hincapie AL, Yu M, et coll.** Development of a bedside scoring system for predicting a first recurrence of Clostridium difficile-associated diarrhea. J Health Syst Pharm. 2017;74(7):474-82.
- **Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et coll.** MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2017;376:305–17.
- **Zilberberg MD, Reske K, Olsen M, et coll.** Development and validation of a recurrent Clostridium difficile risk-prediction model. J Hosp Med. 2014;9(7):418-23.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).