

Vancomycine ou métronidazole dans le traitement de l'infection due à *Clostridium difficile* : analyses clinique et économique

RÉSUMÉ

Sujet

La bactérie *Clostridium difficile* (*C. difficile*) est la cause la plus fréquente de la diarrhée infectieuse nosocomiale de l'adulte. Voilà peu, la propagation d'une souche extrêmement virulente de *C. difficile* a provoqué des flambées de l'infection. Le métronidazole et la vancomycine sont les antibiotiques de choix dans le traitement de cette diarrhée infectieuse. L'ACMETS a procédé à l'évaluation de ces deux médicaments dans cette indication afin d'éclairer le choix du traitement et les décisions du système de santé public canadien quant au remboursement des frais du traitement.

Objectifs

Les objectifs du projet de recherche consistent à évaluer l'efficacité clinique et la rentabilité comparatives des deux médicaments et à analyser l'impact budgétaire de l'un et de l'autre dans le traitement de la primo-infection due à *C. difficile*, modérée ou grave, chez l'enfant ou l'adulte. Il a également pour but de passer en revue les lignes directrices de pratique clinique sur ce sujet.

Méthode

Le projet a commencé par la recension des études méthodiques, des évaluations technologiques, des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) et des études observationnelles comparant la vancomycine et le métronidazole dans cette indication. Les auteurs ont ensuite analysé les études cliniques et synthétisé les évaluations économiques répertoriées avant de procéder à une analyse économique primaire et à une analyse de l'impact budgétaire.

Une fois la recherche documentaire terminée, il est vite apparu qu'aucune des études recensées ne satisfaisait le critère de la population d'intérêt. Les auteurs ont convenu alors d'effectuer une étude méthodique d'essais cliniques dont les participants sont aux prises avec une primo-infection ou une récurrence de l'infection due à *C. difficile*, modérée ou grave. Le protocole de recherche original n'a pas fait l'objet d'autres modifications que celle-là.

Constatations

Analyse clinique

L'analyse clinique a été entreprise dans le but de comparer la vancomycine et le métronidazole sous les angles de la guérison, de la récurrence, des complications et des effets indésirables graves chez l'enfant ou l'adulte atteint de diarrhée modérée ou grave due à *C. difficile*.

Un essai clinique comparatif et randomisé, qui examine le métronidazole et la vancomycine dans le traitement de la primo-infection ou de la récurrence de la diarrhée modérée due à *C. difficile* de l'adulte, ne détecte pas de différences entre les deux médicaments du point de vue du taux de guérison. Pour sa part, un essai clinique comparatif et randomisé mené avant l'éclosion de l'infection causée par la souche extrêmement virulente, NAP1/BI/027 (NAP1), révèle que, dans la primo-infection ou la récurrence grave de l'infection chez l'adulte, la vancomycine procure un taux de guérison de 27 % supérieur à celui du métronidazole (risque relatif [RR] de 1,27; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,05 à 1,53). Dans un essai clinique comparatif et randomisé dont le tiers des participants sont infectés par la souche NAP1, la vancomycine amène un taux de guérison supérieur de 31 % (RR de 1,31; IC à 95 % de 1,03 à 1,66) à celui que procure le métronidazole dans la primo-infection ou la récurrence grave de l'infection due à *C. difficile* de l'adulte. Les essais se penchent sur d'autres paramètres, mais la comparaison entre la vancomycine et le métronidazole sur ces plans n'est pas concluante ou l'ampleur de l'effet n'a pas été mesurée en raison du nombre d'événements trop bas pour établir des comparaisons valables.

Lignes directrices de pratique clinique

Les deux ensembles de lignes directrices répertoriés sur la scène internationale sont rigoureux et clairs. Les deux recommandent le métronidazole en administration orale dans le traitement de la primo-infection à *C. difficile* non grave et la vancomycine en administration orale dans le traitement de la primo-infection grave à *C. difficile*.

Analyse économique

L'analyse économique primaire, qui reprend les données sur l'efficacité provenant d'un essai clinique comparatif et randomisé, examine la rentabilité de la vancomycine et du métronidazole en tant que traitement de première intention de l'infection grave due à *C. difficile*. L'analyse suppose qu'il n'y a pas de différences entre les deux médicaments quant à l'incidence des complications graves. L'évaluation économique estime que la guérison supplémentaire grâce à la vancomycine en traitement de première intention s'obtient au coût additionnel de 1 161 \$ pour le système de santé.

Les analyses de sensibilité déterministes démontrent que le coût supplémentaire de la guérison augmente durant une flambée de l'infection causée par une souche extrêmement virulente. La hausse du coût supplémentaire est attribuable principalement aux doses élevées de vancomycine prescrites à un nombre accru de malades traités initialement par la vancomycine à une dose plus basse et pour qui ce traitement a échoué. Une autre analyse de sensibilité indique que le remplacement de la vancomycine en capsules par une préparation injectable générique à coût moindre, offerte seulement dans les hôpitaux, administrée par la voie orale aurait pour effet de diminuer le rapport coût-efficacité supplémentaire. Les rapports coût-efficacité supplémentaires calculés en fonction de l'hypothèse voulant que la réussite thérapeutique se traduise par le congé hâtif illustrent que, dans cette indication, la vancomycine et le métronidazole sont équivalents quant au coût en raison de la légère diminution de la durée du séjour hospitalier des malades

traités par la vancomycine. Si les deux options thérapeutiques s'accompagnaient du même taux de complications graves en cas d'échec, la vancomycine en traitement de première intention pourrait se traduire par une baisse nette des dépenses de santé, imputable aux économies de coûts hospitaliers, pour le système de santé. Les résultats sont sensibles à la variation du taux d'efficacité du métronidazole en traitement de première intention.

Analyse de l'impact budgétaire

L'analyse de l'impact budgétaire compare la vancomycine et le métronidazole en tant que traitement de première intention de la diarrhée grave due à *C. difficile* en milieu hospitalier sous l'angle des coûts supplémentaires. Les probabilités de réussite thérapeutique, de rechute, d'échec thérapeutique, de complications et de traitement pharmacologique subséquent sont les mêmes que celles du scénario de référence de l'évaluation économique. Selon les résultats, le choix de la vancomycine comme traitement de première intention entraîne un coût supplémentaire annuel de 734 826 \$ pour les hôpitaux du pays et de 398 454 \$ pour ce qui est du traitement pharmacologique en milieu communautaire.

Les analyses de sensibilité examinant l'effet du remplacement de la vancomycine en capsules par une préparation injectable (voie intraveineuse) générique, offerte exclusivement dans les hôpitaux, administrée par la voie orale révèlent que cette substitution ramène les coûts supplémentaires pour les hôpitaux du pays à 72 646 \$. Dans l'éventualité d'une flambée de l'infection due à une souche extrêmement virulente, le coût supplémentaire pour les hôpitaux s'élèverait à 1,74 million de dollars, alors que celui du traitement pharmacologique en milieu communautaire serait de 3,2 millions de dollars en tenant compte du plus grand nombre de malades ayant subi un échec thérapeutique sans complications qui devraient poursuivre le traitement dans la collectivité. Si l'on supposait que le taux de complications n'est pas le même pour les deux médicaments, le coût supplémentaire total du choix de la vancomycine comme traitement de première intention serait de 681 258 \$ pour les hôpitaux et de 712 667 \$ pour le traitement pharmacologique en milieu communautaire. Si la vancomycine s'avérait plus efficace que le métronidazole au chapitre des complications de l'infection grave, elle amènerait des économies nettes de 8,5 millions de dollars pour les hôpitaux du pays en raison du raccourcissement du séjour hospitalier.

Caractère applicable des constatations

Aucun des ECR répertoriés ne compte que des cas de primo-infection due à *C. difficile* exclusivement, ni d'enfants, et n'a été mené dans un milieu communautaire. Par conséquent, les constatations des études méthodiques clinique et économique et de l'analyse économique s'appliquent à l'adulte hospitalisé ayant contracté une première infection, modérée ou grave, due à *C. difficile* ou aux prises avec une récédive.

Conclusion

Cinq essais cliniques comparatifs et randomisés examinent des adultes hospitalisés aux prises avec une primo-infection ou une infection récurrente à *C. difficile*. L'étude des données limitées issues d'analyses de sous-groupes révèle que le métronidazole et la vancomycine sont sur un pied d'égalité quant au taux de guérison dans le traitement de l'adulte hospitalisé aux prises avec une primo-infection ou une récurrence de l'infection due à *C. difficile* de gravité modérée. Quand cette primo-infection ou cette récurrence est grave, la vancomycine s'avère supérieure au métronidazole du point de vue du taux de guérison. Il a été impossible de tirer une conclusion ferme quant au taux de récurrence, aux complications et aux effets indésirables graves.

Le choix de la vancomycine dans le traitement de l'infection grave se traduit par le coût supplémentaire de 1 161 \$ la guérison, mais pourrait s'accompagner d'une baisse des dépenses de santé nettes s'il réduisait les coûts hospitaliers en abrégant le séjour hospitalier ou en diminuant les complications graves.

Le coût supplémentaire annuel du choix de la vancomycine comme traitement de première intention en milieu hospitalier de la diarrhée infectieuse grave due à *C. difficile* s'élève à 734 826 \$ pour l'ensemble des hôpitaux canadiens et à 398 454 \$ pour le traitement pharmacologique en milieu communautaire.

Pour accéder au rapport exhaustif (disponible uniquement en anglais) :
<http://www.cadth.ca/index.php/fr/hta/reports-publications/search/publication/2775>