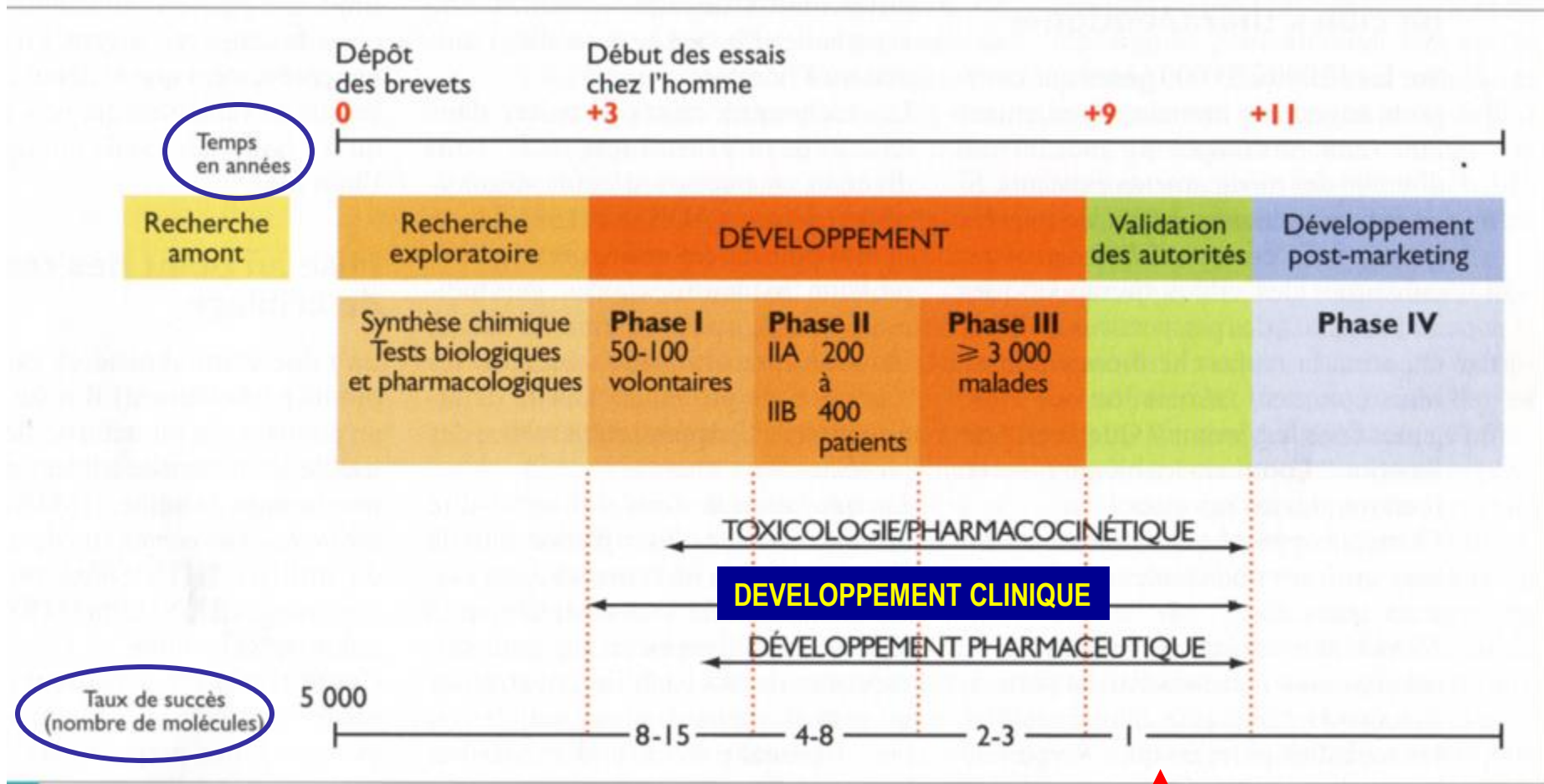




Problèmes posés par le coût des nouveaux antibiotiques

Rémy Gauzit
Unité de réanimation thoracique
Equipe mobile transversale d'infectiologie
CHU Cochin - Paris V



Découverte et développement d'un nouveau médicament.

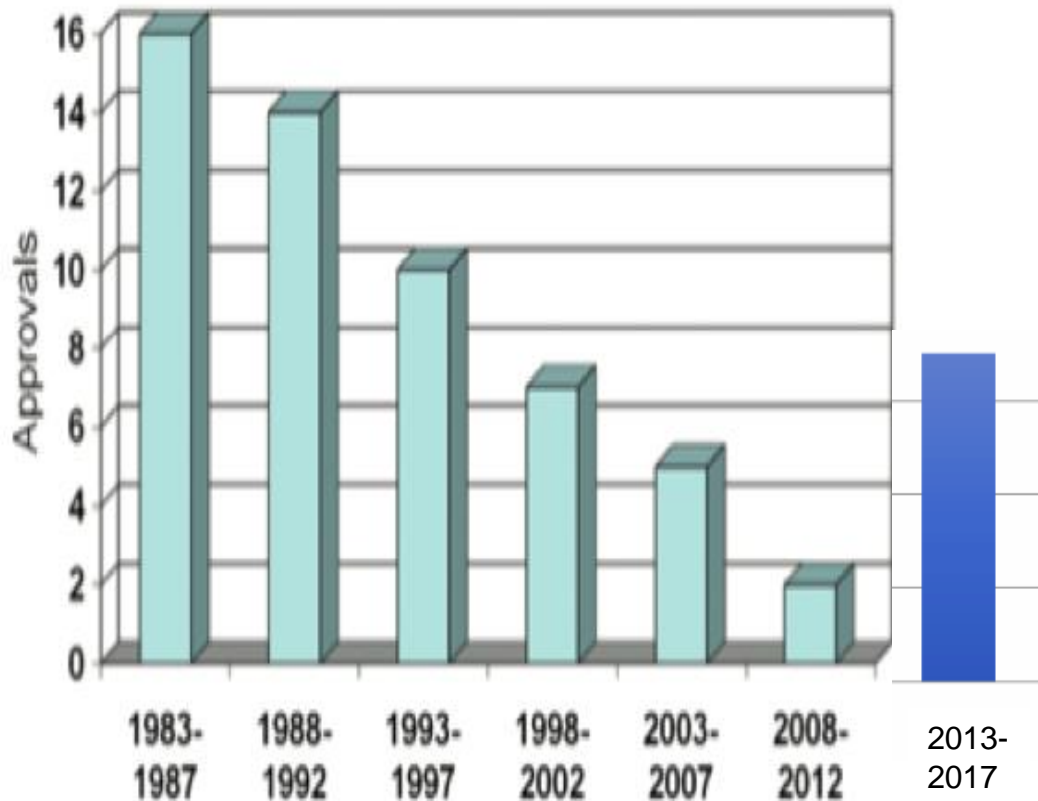
↑
AMM

Depuis 20 ans : augmentation +++ du taux d'échec des essais clinique

	Taux d'abandon		Raisons communes d'échec
	1990	2010	
Phase I	33 %	46 %	
Phase II	43 %	66 %	Efficacité insuffisante (51 %) Problèmes de sécurité (19 %) Problèmes stratégiques (29 %)
Phase III	20 %	30 %	Efficacité insuffisante (66 %) Problèmes de sécurité (21 %)

Sources : Fabio Pammoli et al., « The productivity crisis in pharmaceutical R & D » ; Steven M. Paul et al., « How to improve R & D productivity » ; et John Arrowsmith, « Trial watch : Phase II failures : 2008-2010 » ; « Trial watch : Phase III and submission failures : 2007-2010 » ; et « A decade of change ».

ATB nouvelles AMM



Recherche & développement

- ≥ 10 ans
- 800 M à 1.7 milliards \$
- Plus de blockbusters en ATB
- Mode de développement, d'évaluation, de validation, d'adéquation à des besoins en plein changement



Inadaptés à la réalité actuelle

Problème du retour
sur investissement



Développement a minima
par les firmes

Boucher HW CID 2013; 56 : 1685
Talbot GH CID 2019 (epud ahead of print)

Depuis > 20 ans dossiers d'AMM
constitués à minima, pour des
raisons économiques

Une AMM a été donnée, mais en
« pratique » tout reste à faire...

Le Dictionnaire VIDAL

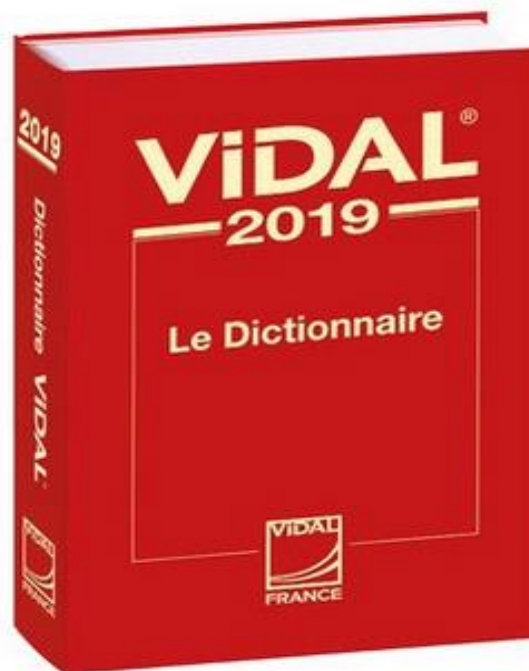
La référence en matière d'information sur le médicament

La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

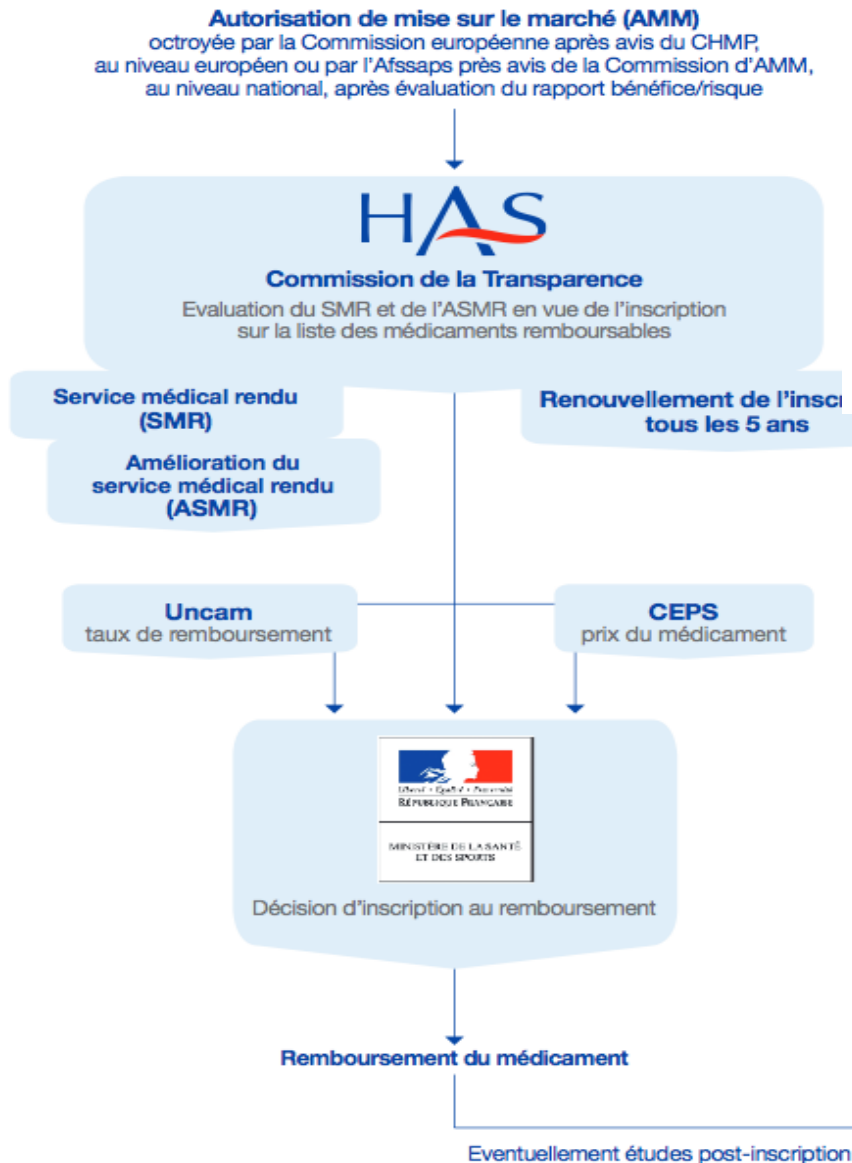
Les monographies VIDAL sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les lectures sont rapides et pratiques.

Elles sont le **reflet de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.



Positionnement des nouveaux ATB

- La commission de transparence, HAS -



* 4 niveaux de SMR

3 "Suffisants" : avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables

- SMR important : remboursement à 65 %
- SMR modéré : remboursement à 30 %
- SMR faible : remboursement à 15 %

Ou "Insuffisant" : avis défavorable à l'inscription sur la liste de médicaments remboursables.

** 5 niveaux d'ASMR appréciation du progrès par rapport aux traitements ou à la prise en charge existants :

- I : majeur
- II : important
- III : modéré
- IV : mineur
- V : absence de progrès.

Positionnement des nouveaux ATB

- La commission de transparence, HAS -

Autorisation de mise sur le marché (AMM)

octroyée par la Commission européenne après avis du CHMP,
au niveau européen pour l'Europe suite à la Commission d'AMM

* 4 niveaux de SMR

Par rapport aux indications de l'AMM

- | | |
|--------------------------|----------|
| • Ceftazidime/avibactam | ASMR IV |
| • Ceftolozane/tazobactam | ASMR V |
| • Ceftaroline | ASMR IV |
| • Ceftobiprole | ASMR V |
| • Fidaxomicine | ASMR III |
| • Daptomycine | ASMR IV |
| • Tédizolid | ASMR V |
| • Dalbavancine | ASMR V |

Description
ables

%
%

Inscrip-
rsables.

Progress
rise en

Décision d'inscription au remboursement

Remboursement du médicament

Eventuellement études post-inscription

BLSE

**Céphalosporinases
hyperproduites**

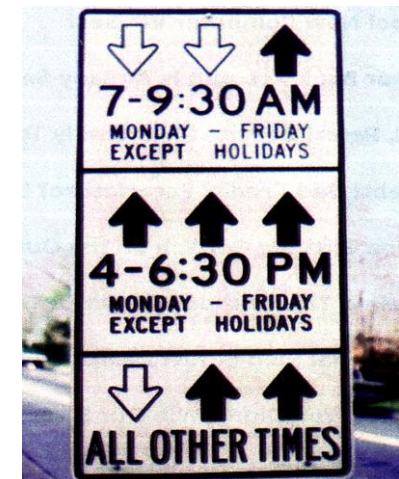
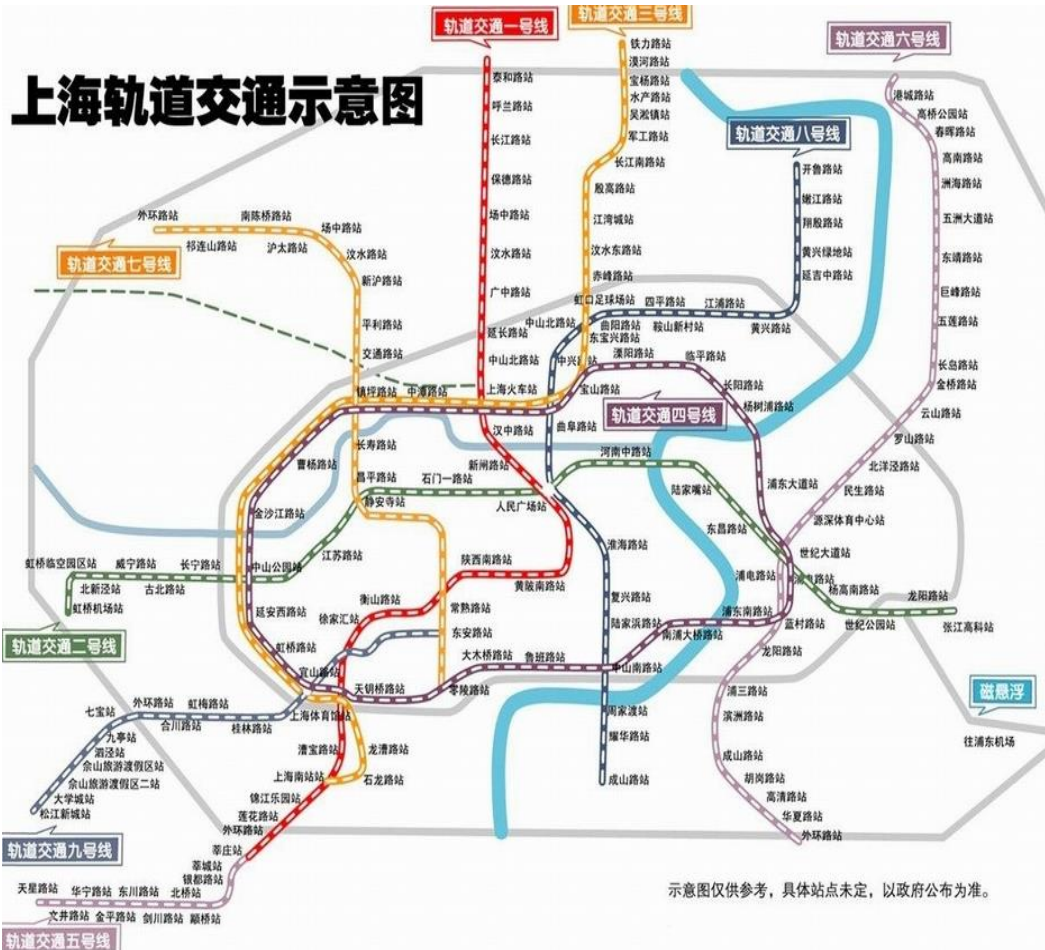
Imperméabilité

**Systemes
efflux**

Carbapénémases !!

**Houston ... We have a
problem ...**

C'est compliqué les BGN -XDR



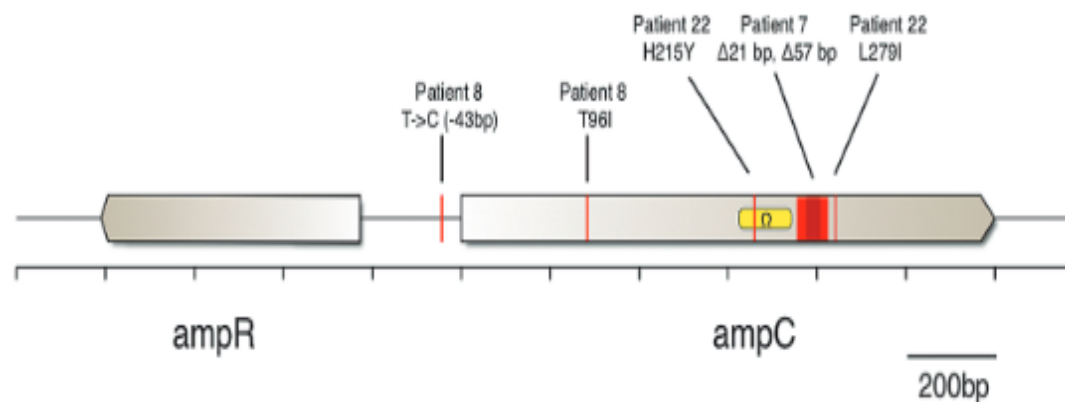
	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam
Statut	<p>AMM juin 16 IIA, IU, HAP dont PAVM Inf. bactériennes multi-R (2 g/500 mg x 3/j, en 2 h)</p>	<p>AMM oct 2015 (IIA et IU) (1 g/500 mg x 3/j, en 1 h)</p>
Forces	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLSE • AmpC • Carbapénèmases (KPC, OXA 48) 	<p>Activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BLSE (coli +++, Kp ±) • <i>P. aeruginosa</i> - R cefta et imipénème
Faiblesses	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies (peu actif) • Metallo-carbapénèmases • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> 	<p>Pas d'activité sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaérobies (peu actif) • Carbapénèmases • AmpC hyperproduite • Oxacillinases d'<i>Acinetobacter</i> <p>Pk ≠ molécule et l'inhibiteur (posologie à x 2)</p>

Dans le contexte actuel, on ne peut évidemment être que POUR leur mise sur le marché...

MAIS...

Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance

- 21 inf à *P. aeruginosa* MR
- Mortalité 10 %
- Emergence résistance à ceftolozane/tazo 14 %
- Surexpression de AmpC et mutations

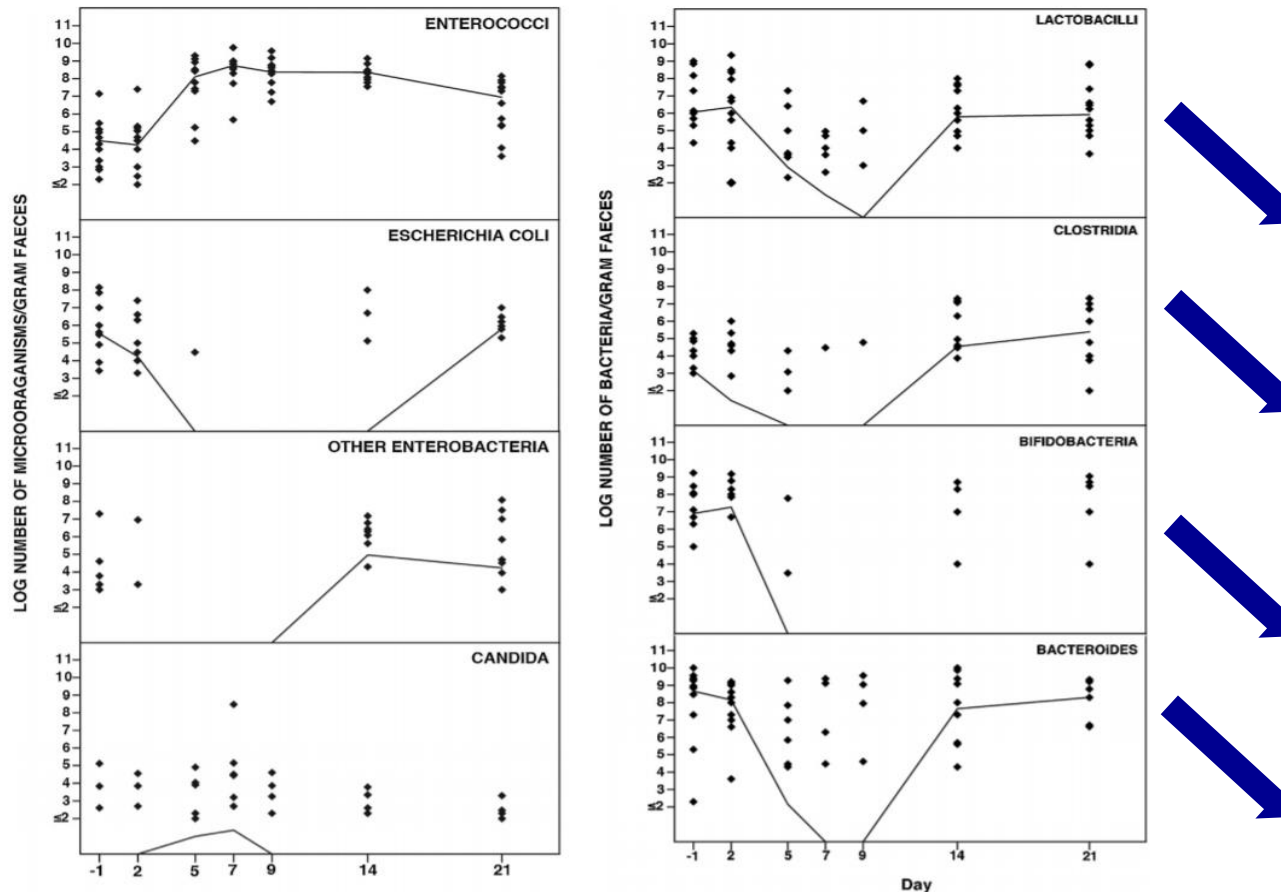


Ecological effect of ceftazidime/avibactam on the normal human intestinal microbiota

Mamun-Ur Rashid^a, Staffan Rosenborg^{b,c}, Georgios Panagiotidis^{b,c}, Karin Söderberg Löfdal^{b,c}, Andrej Weintraub^a, Carl Erik Nord^{a,*}

IJAA 2015

Caz Avi pendant 7 j

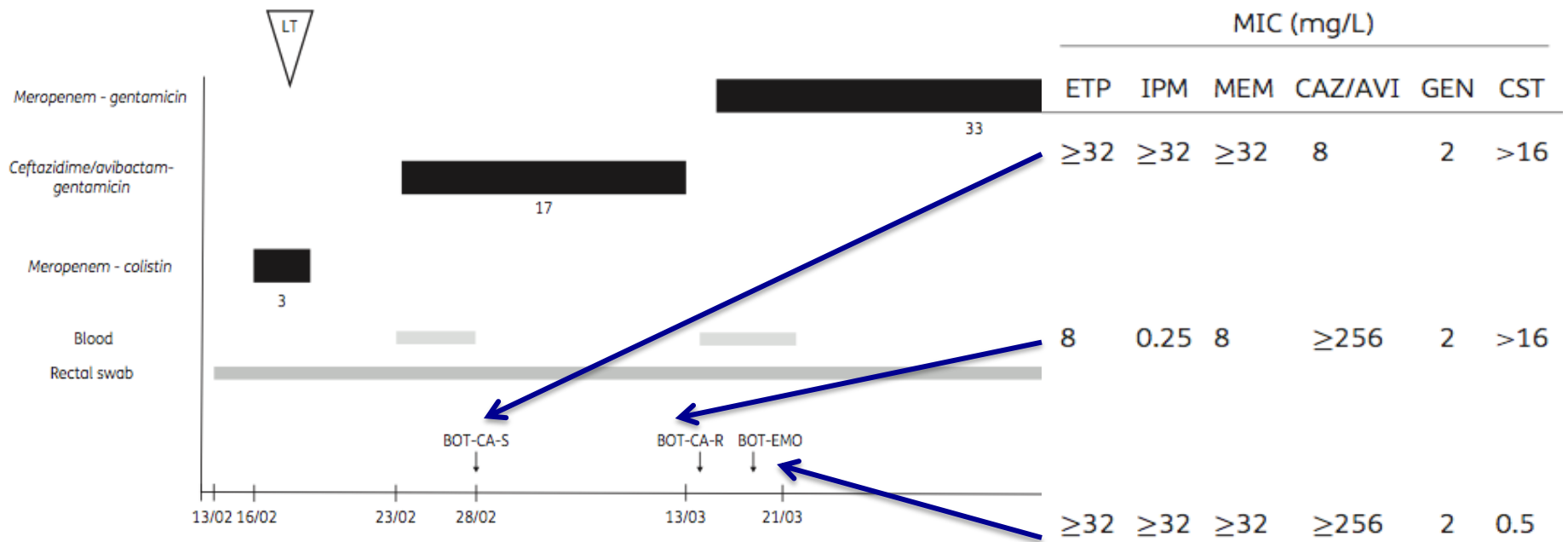


C. difficile toxigène isolée 5 volontaires /12

Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections

- Etude rétrospective monocentrique 37 inf. à EPC (dont 31 KPC) traitées par cefta/avibactam
IGS II = 34, SOFA = 5
12 inf. pulmonaires (dont 6 PAVM), bactériémies (n=10)
- Monothérapie dans 70 % des cas
- J30 : succès clinique 59 %, avec 23 % récurrence à J90
- Mortalité globale : 24 % à J30, 38 % à J90
- Echecs microbiologiques 27 %
Dont 33 % de souches cefta/avibactam-R
- **Conclusion des auteurs (+ édito) : probable nécessité association**

In vivo evolution of resistant subpopulations of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* during ceftazidime/avibactam treatment



- Hétéro résistance sous traitement
- Mécanismes moléculaires impliqués
 - BLSE KPC3
 - Imperméabilité(mutation porine)

Dans le contexte actuel, on ne peut évidemment être que POUR leur mise sur le marché...

... et CONTRE
leur utilisation irraisonnée

Surtout que prix (APHP) :

- Cefta/avibactam 2 g → 170 €
- Cefotolozane/tazo 1 g → 93, 25 €

Optimisation Pk/Pd chez les patients graves avec 6 g/24 h en continu

- **Ne constituent pas une stratégie d'épargne des carbapénèmes**, en raison de l'absence, à ce jour, de données comparatives *versus* pénèmes en termes de rapport bénéfice / risque ainsi que de l'absence de données sur le microbiote fécal, et du trop petit nombre de patients présentant des sepsis graves inclus dans les études cliniques.
- **Ne doivent pas être prescrits en traitement probabiliste.**
- **Prescription uniquement sur documentation microbiologique** et selon la valeur de la CMI, **en l'absence d'alternative et après avis du référent antibiotique, qui appréciera l'opportunité d'une association.**
- **Une dispensation nominative contrôlée** mise en place par la PUI est indispensable.
- **Zavicefta[®]** présente un intérêt en particulier **chez certains patients infectés par une EBLSE** et pour lesquelles les autres thérapeutiques sont limitées sur le plan microbiologique, ainsi que **chez des patients ayant une infection par une entérobactérie productrice de carbapénémase de type OXA 48**. Dans ces cas une **bithérapie est recommandée** lorsque celle-ci est possible (risque d'émergence de résistance²).
- **Zerbaxa[®]** présente un intérêt en particulier en cas d'infection par ***Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (MDR) voire totorésistant (XDR)**. Selon les études, entre 40 et 80 % des souches MDR ou XDR peuvent être sensible à cet antibiotique. Zerbaxa[®] peut être une alternative de traitement en cas d'infection à EBLSE mais uniquement sur documentation microbiologique car environ 20 % des *E. coli* BLSE et 50 % des *K. pneumoniae* BLSE sont résistants à cet antibiotique^{3,4}.
- L'impact de ces deux médicaments sur les flores commensales n'est pas déterminé à ce jour, mais **des résistances acquises ont été décrites**, imposant une prudence dans le maniement et un **usage raisonné afin de limiter l'émergence de résistances.**

Témocilline (NEGABAN®)

Du neuf avec du vieux...

« Molécule orpheline »



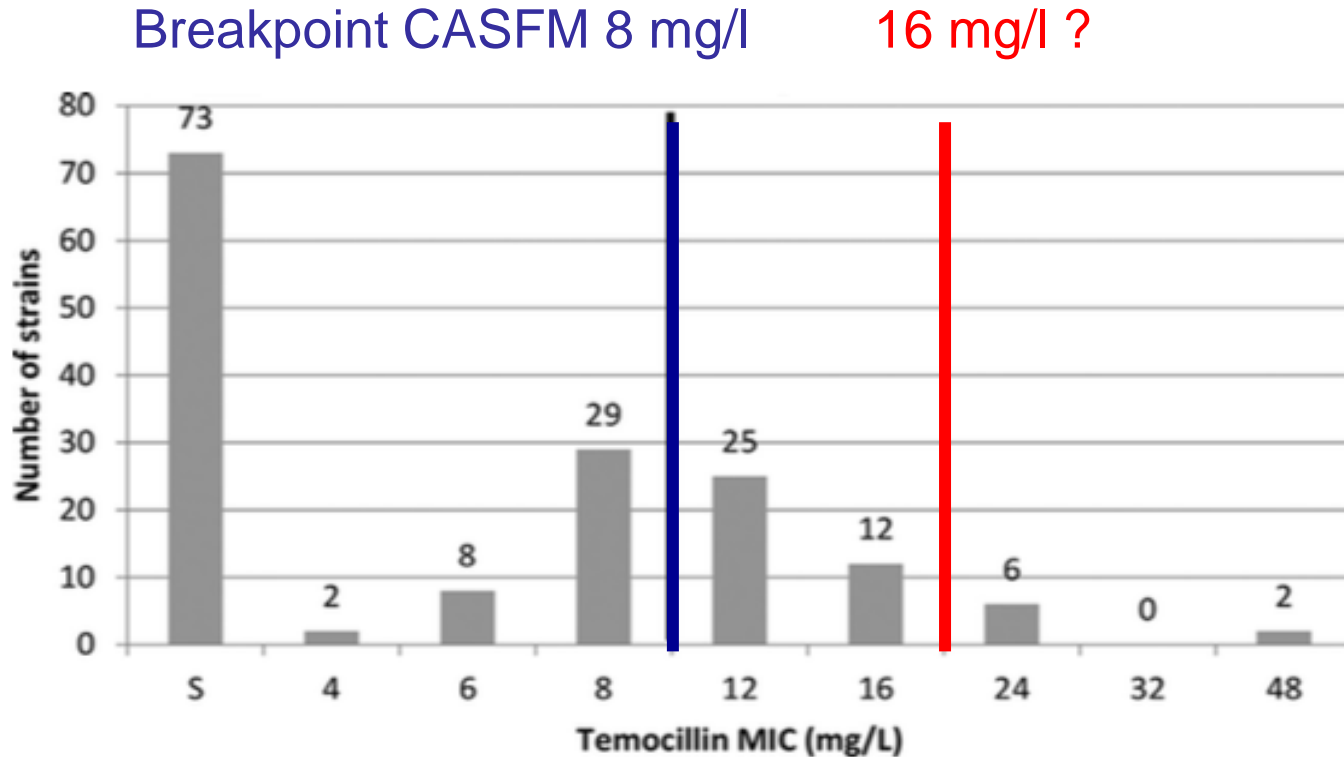
Milieu des
années 80



AMM 23 décembre 2014

- Alternative de choix aux carbapénèmes (IU +++ et IIA)... qui sont un des « ennemis publiques »

In vitro activity of temocillin against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from urinary tract infections in France[☆]



157 *E. coli* BLSE

95 *K. pneumoniae* BLSE

In vitro activity of temocillin against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from urinary tract infections in France[☆]

Breakpoint CASFM 8 mg/l

16 mg/l ?

En faveur breakpoint à 16 mg/l :
Modèle expérimentaux et données cliniques
(6 g/24 h en continu)



MAIS :

- Juste formulation IV
- Prix APHP forme 2 g → 60,33 €
- **Fréquentes alternative IV et per os... moins chères**

157 *E. coli* BLSE

95 *K. pneumoniae* BLSE

Pourquoi des alternatives à la vancomycine ?

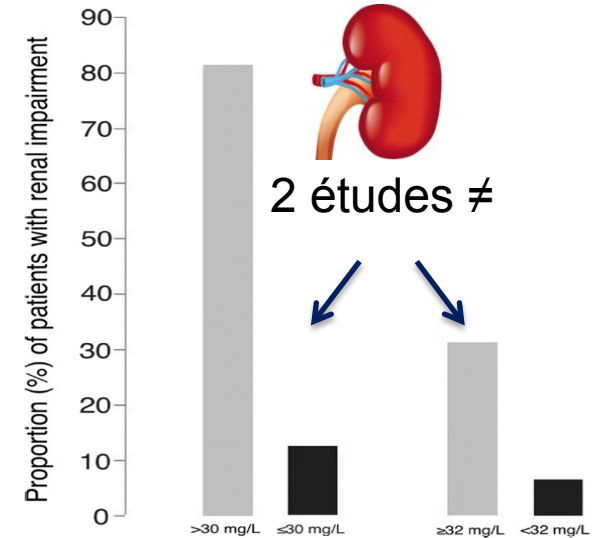
- Efficacité « incertaine » si CMI $\geq 1,5$ mg/l

Pourquoi des alternatives à la vancomycine ?

- Efficacité « incertaine » si CMI $\geq 1,5$ mg/l
- Tolérance
Veinite



Red Man syndrom
+ allergies vraies



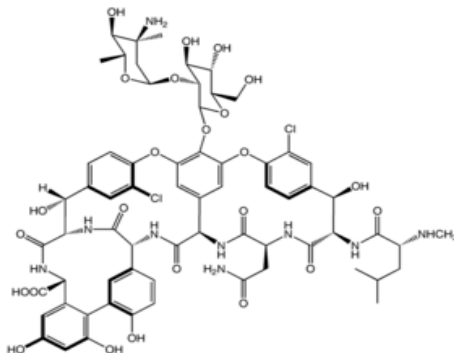
Alvarez AAC 2016

Pourquoi des alternatives à la vancomycine ?

- Efficacité « incertaine » si CMI $\geq 1,5$ mg/l
- Tolérance
 - Veinite
 - Red Man syndrom
 - + allergies vraies

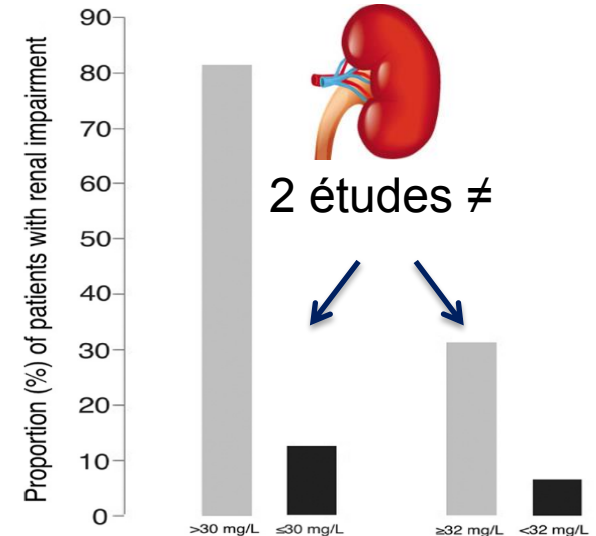


- Limites Pk et Pd



Poids moléculaire élevé

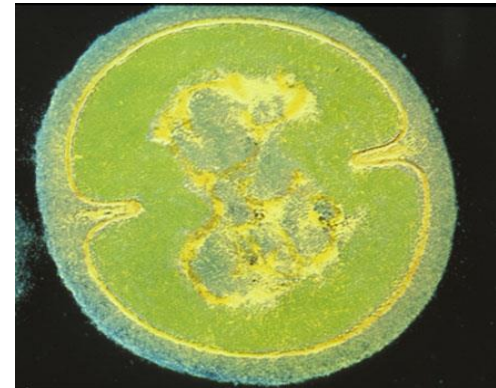
Diffusion difficile



Alvarez AAC 2016

Limites Pk/Pd

- Variabilité inter-individuelle +++ des concentrations plasmatiques → nécessité de dosage
- Vanco inactive vs bactéries en phase stationnaire de croissance
- Activité sur bactéries en cours de division
- Efficacité moyenne vs corps étrangers, infections chroniques...



Division d'un staphylocoque

Limites Pk/Pd

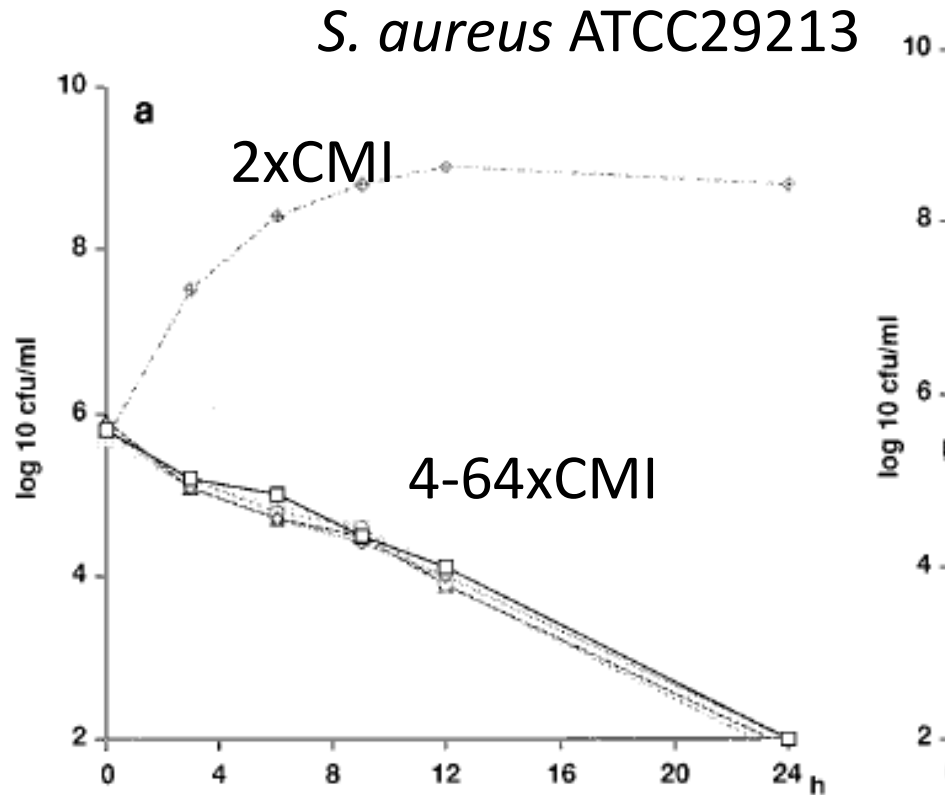


Fig. 2. (a) Killing curves for *S. aureus* ATCC 29213 exposed to 2, 4, 8, 16, and 64× the MIC of vancomycin. Values are the means of three experiments.

Bactéricidie lente

Coût des anti-staphylococciques (Prix APHP)

- Vancomycine 1g → 2,09 €
- Teicoplanine 400 mg → 47,15 €
- Daptomycine 500 mg → 109,67 €
- Dalbavancine 500 mg → 760 €
- Linezolide 600 mg IV → 3,06 €
(Bactériostatique) 600 mg PO → 0,82 €
- Tedizolide 200 mg IV → 168,62 €
(Bactériostatique) 200 mg PO → 169,66 €

Daptomycine

Malgré :

- Son coût (500 mg → 109 €)
- La nécessité d'une posologie de 10 mg/kg dans de nbx infections
- Peu d'études randomisées
- Risque émergence de résistance en cours de traitement (en particulier si pas de contrôle de la source)

Existence de nombreux « plus »/vanco



Probable ATB de « choix » dans inf endovasculaires (endocardite, prothèse vasculaire, ILC...) et IOAs

Daptomycine: activité sur le biofilm

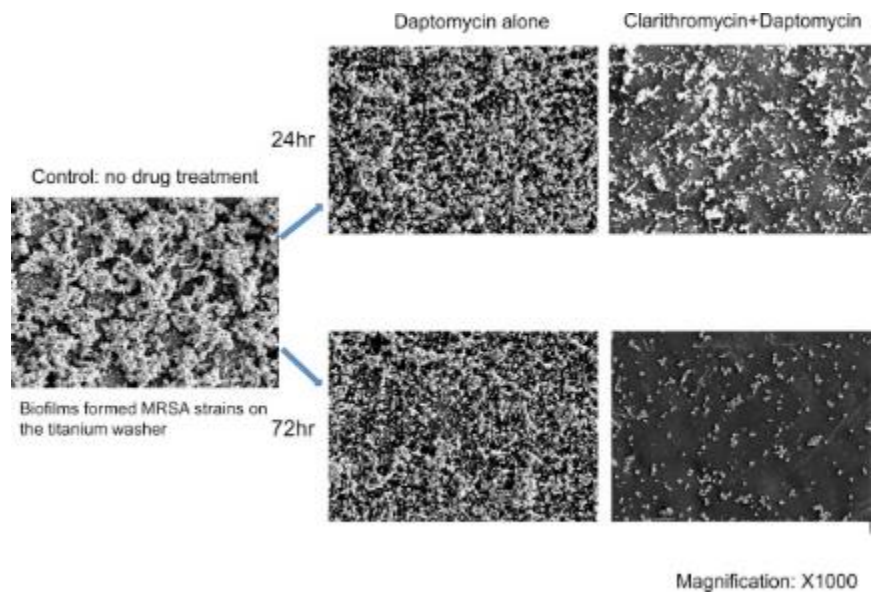


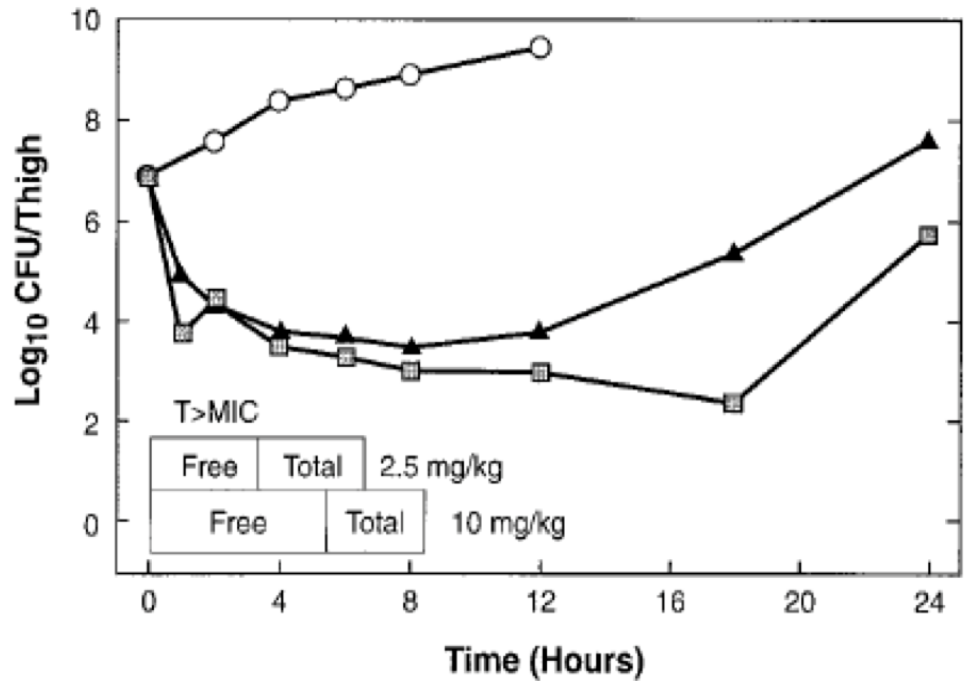
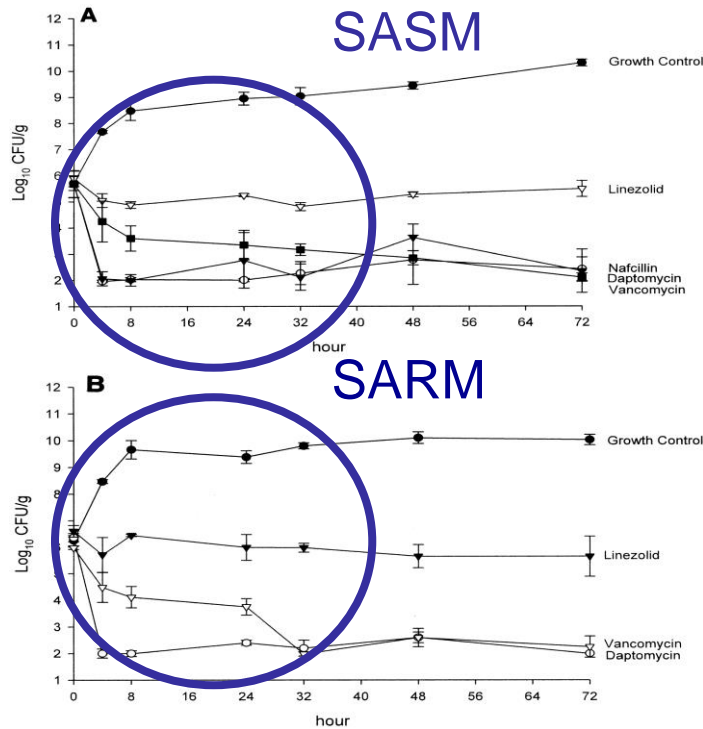
Table 2 Summary of the MHIC values of daptomycin- and vancomycin-loaded PCL microparticles against planktonic MRSA and *Staphylococcus epidermidis* determined by isothermal microcalorimetry

Bacterium	MHIC (mg/mL)	
	Daptomycin-loaded microparticles	Vancomycin-loaded microparticles
MRSA	0.313	10
<i>S. epidermidis</i>	0.625	10

Abbreviations: MHIC, minimal heat inhibitory concentration; PCL, poly-epsilon-caprolactone; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Activité sur bactéries
planctoniques

Daptomycine : pharmacodynamie



Bactéricidie rapide
concentration-dépendante

EPA prolongé

Eviter la résistance : associations ?

- Attention si pré-exposition à la vancomycine
- Pas d'antagonisme avec autres partenaires (rifampicine, gentamicine, β -lactamines)
- Posologie 10 voire 12 mg/kg (entérocoque)
- Intérêt potentiel dans ostéite et infection sur corps étranger avec **rifampicine**:
 - Meilleure efficacité (modèles animaux)
 - Synergie sur SARM en phase stationnaire
 - Prévention R à Rifampicine et Daptomycine

Daptomycine

- Pas de toxicité rénale
- Pas d'allergie croisée avec la vancomycine
- Une seule injection/j, sur veine périphérique
Pas de problème de voie veineuse

Positionnement daptomycine - CAI, COMEDIMS... -

CAI Etablissement A

3 Avis du CAI HCL

Considérant le spectre de la daptomycine, son activité *in vitro* sur les staphylocoques, y compris les souches méti-R et les GISA, les souches avec CMI à la vancomycine > 1, et les données comparatives de bactéricidie démontrant une supériorité de la daptomycine ;

Considérant l'activité de la daptomycine dans les modèles expérimentaux simulant les biofilms avec inoculum élevé, les modèles animaux d'EI, d'IOA, dans lesquels l'activité de la daptomycine, isolément ou en association à la rifampicine ou à la gentamicine, s'avère supérieure à la vancomycine sur les souches méti-R.

Considérant les données disponibles post AMM provenant d'une revue non exhaustive de la littérature dans les EI y compris celles du cœur gauche, les bactériémies, les infections cardiaques sur matériel, les IOA.

Propose

l'inscription au livret des HCL de la daptomycine

En réservant l'utilisation aux situations suivantes :

Infections documentées à staphylocoque résistant à la méticilline, telles que

- Les endocardites et infections intra cardiaques sur matériel ;
- Par analogie, les infections sur prothèse vasculaire
- Les IOA complexes

Hors AMM

Infections documentées à staphylocoques résistant à la méticilline, de CMI > 1 pour la vancomycine

Infections documentées à staphylocoques résistant à la méticilline, avec intolérance à la vancomycine.

ET

Sur avis spécialisé infectiologique (hotline).

CAI Etablissement B

PLACE DE LA DAPTOMYCINE (CUBICINE®)

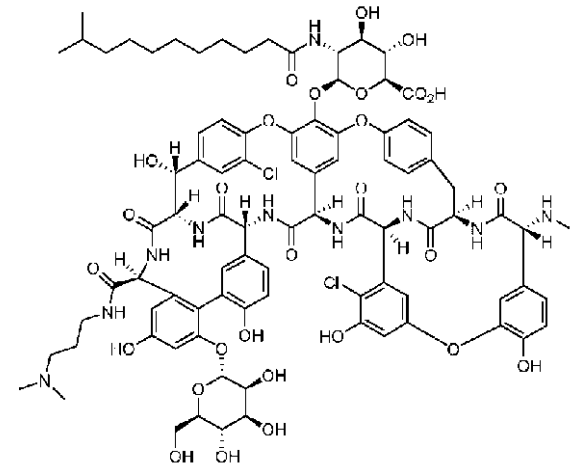
La Commission Spécialisée des anti-infectieux s'est réunie le 23 octobre et a examiné la place de la Daptomycine (Cubicine) ; nouvel antibiotique actif sur les cocci à gram positif en particulier les SAMR.

Considérant les indications limitées aux infections de la peau et tissus mous et bactériémies avec endocardites du cœur droit, l'absence d'efficacité dans les localisations pulmonaires, l'absence de données dans les infections graves en réanimation, le taux d'échec microbiologique, l'absence d'efficacité démontrée sur l'ERV et le coût élevé de la molécule, la Commission propose de ne pas la référencer dans nos établissements.

Cependant au cas par cas, pour des patients intolérants aux glycopeptides, atteints d'endocardite droite sans embolies pulmonaires ou d'infections des tissus mous à SAMR cette molécule pourra être accessible au clinicien prescripteur après validation par un référent en infectiologie.

Dalbavancine

- Nouvel antibiotique : lipo-glycopeptide « 2^{ème} génération »
- Activité microbiologique : CG+
Bactéricide
- Concentration plasma >>>CMI
- Diffusion dans le biofilm
- Caractéristiques Pk : demi-vie de 14j
- Schéma thérapeutique/indication non clairement défini
AMM 1500 mg x 1 ou 1000 mg à J1, suivi de 500 mg à J7
- AMM 19/02/2017 : IPTM



Coût 500 mg → 760 €

Dalbavancine : réduction durée de séjour par un facteur 2

Publication	Indication	LOS reduction	Comment
Jones ID week 2017 poster	ABSSSI	- 46%	44 patients Retrospective US
Bouza IJAA (017	Various	- 47%	69 patients Retrospective Spain
Bryson ID week 2017 poster	Bacteremia, Osteomyelitis, Endocarditis	- 44%	18 patients homeless and IVDU Retrospective US
Rappo 2018 ECCMID poster	Osteomyelitis	- 52%	67 patients Clinical trial US
Falconer 2018 ECCMID poster	ABSSSI	- 89% bed-days	17 patients Retrospective UK
Argawal CIMI 2018	cSSSTI	6.5-10.0 days of treatment	Meta analysis 7 studies
Nair Infectious disease, 2018	Various	1-14 days of treatment in 34 patients	52 patients retrospective US

Real-World Clinical Experience with Dalbavancin in Spain – Safety and Cost

Safety

Safety of Dalbavancin	n (%)
Overall Adverse Event	9 (13.0)
Mild	7 (10.1)
Severe	2 (2.9) ^a
Potential Type of Adverse Event	
Rash	2 (2.9)
Tachycardia	2 (2.9)
Impaired renal function	2 (2.9)
Nausea	1 (1.4)
Rectal bleeding	1 (1.4)
Candidiasis	1 (1.4)
Liver failure	0
Haematological disorder	0

^a Rectal bleeding (1), Tachycardia (1).

Cost

SOC: calculation based on Daptomycin therapy as inpatient

- € 460 implantation of midline catheter
- € 100 average daily antibiotic cost
- € 325 hospital bed/day internal medicine ward

Cost for 69 patients: € 1,295,118

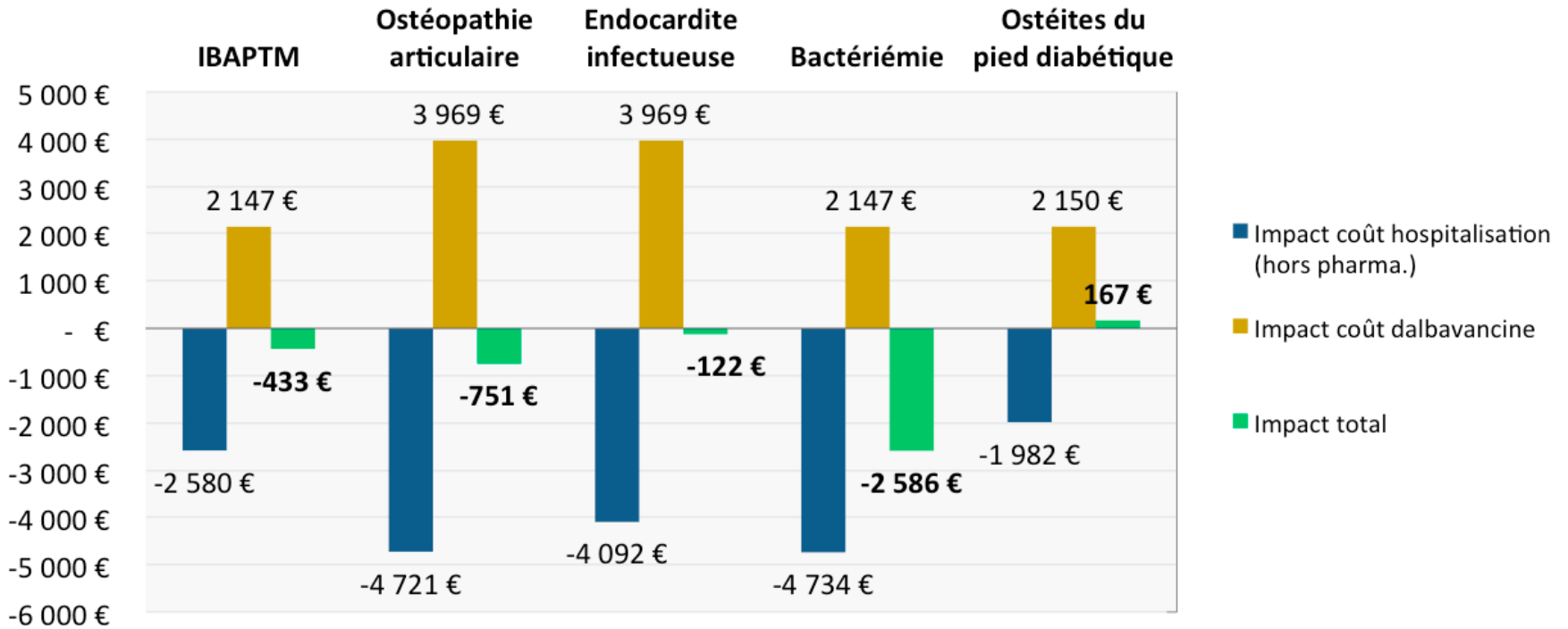
Dalbavancin: 50/69 Patients treated as outpatients

Reduction of Hospital Stay of 1160 days

Total cost: € 1,083,637

Cost saving: € 211,481 (€ 3,064 per patient)

Dalbavancine : impact financier/hôpital



Propositions de la COMAI APHP

- Indiquée pour IOAs à SARM.SERM? Entérocoques amox-Rbactéries sensibles
- Proposition schéma de traitement : 1 500mg J1 et J15
 - Probablement suffisant (Pk/Pd)
 - Correspond mieux au parcours de soins des patients que schéma de l'étude princeps (J1 et J8)
- Réalisation de dosages plasmatiques
 - Centralisation des dosages (Cochin)
- MEP d'un registre de toutes les prescriptions à l'APHP avec évaluation efficacité thérapeutique et tolérance

Linézolide : indications

- **AMM :**
 - Pneumopathies nosocomiales et communautaires documentées ou suspectées à BG+ *Wunderink, Chest 2003*
 - IcPTM documentées ou suspectées à bactéries BG+
- **Hors AMM :**
 - Relais oral d'infections à Staph méthi-R (IOAs, SNC, bactériémies...)
 - Infections à staph PVL+ (peau, fasciites, PNP nécrosantes)
 - Pas les sepsis graves non contrôlés (bactériémies en 1^{ère} intention, endocardites...)

Coût: ≈ LNZ vs vancomycine

Tédizolide vs linézolide

- **AMM** : IcPTM efficacité TDZ 7 j idem LNZ 10 j
- **Hors AMM** : probablement idem LNZ
- Etudes en cours :
 - PAVM (TDZ 7 j vs LNZ 10 j)
 - IOAs
 - Mucoviscidose
- Prise unique quotidienne (IV, PO), 200 mg/j
- Traitement plus « court » ?

Coût/j \approx 170 € vs < 7 €

Tédizolide vs linézolide

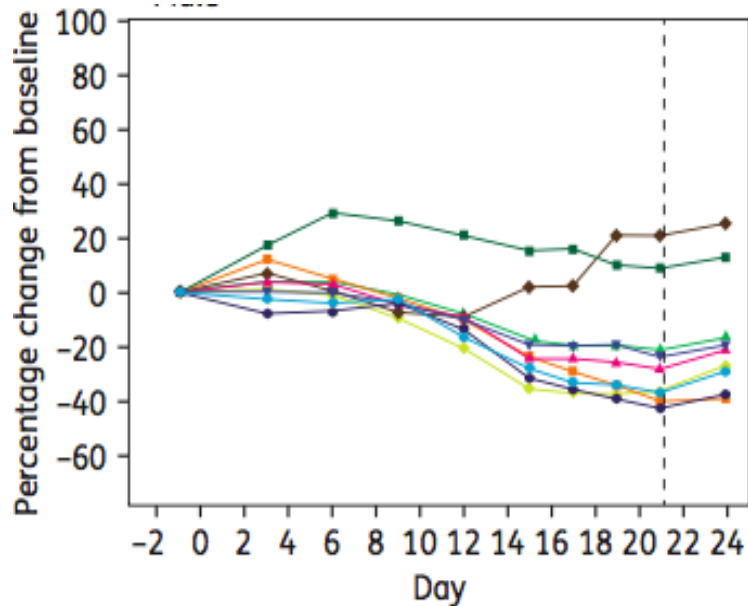
Intérêt vs linézolide

- CMI 4 fois plus basse que LNZ
- Actif certaines souches LNZ - R (à l'instant T)
- Pas d'ajustement poso si Ins rénale ou hépatique
- Moins d'interactions médicamenteuses
- A priori meilleur tolérance :
 - ✓ pas de neurotoxicité
 - ✓ digestive
 - ✓ hématologiques
- MAIS limites Pk : Cmax, AUC << LNZ (d'où probable « nécessité » ↗ posologie)

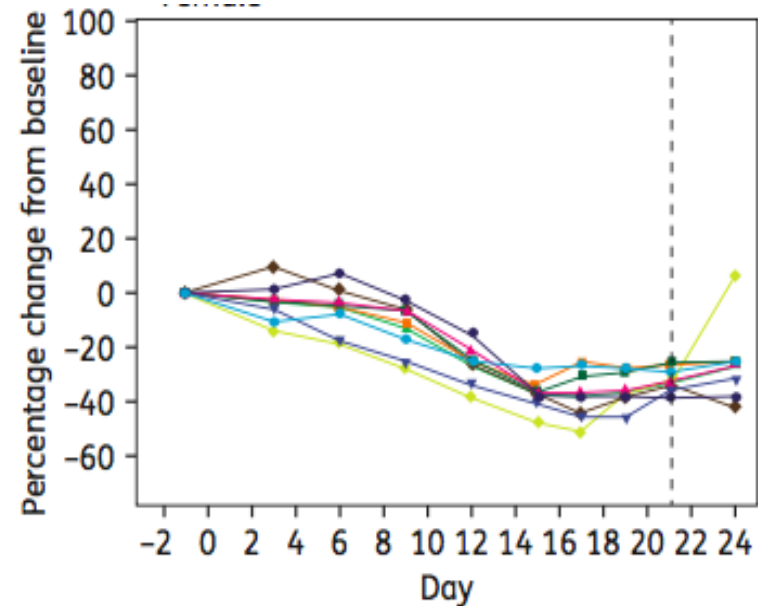
Characterization of the haematological profile of 21 days of tedizolid in healthy subjects

- Posologie de 200 mg/j → Pk « limites » en dehors inf peau et tissus mous
- Probable « bonne posologie » (os, PAVM...) : 300 ou 400mg/ j

Tedizolid 300 mg/j



Tedizolid 400 mg/j

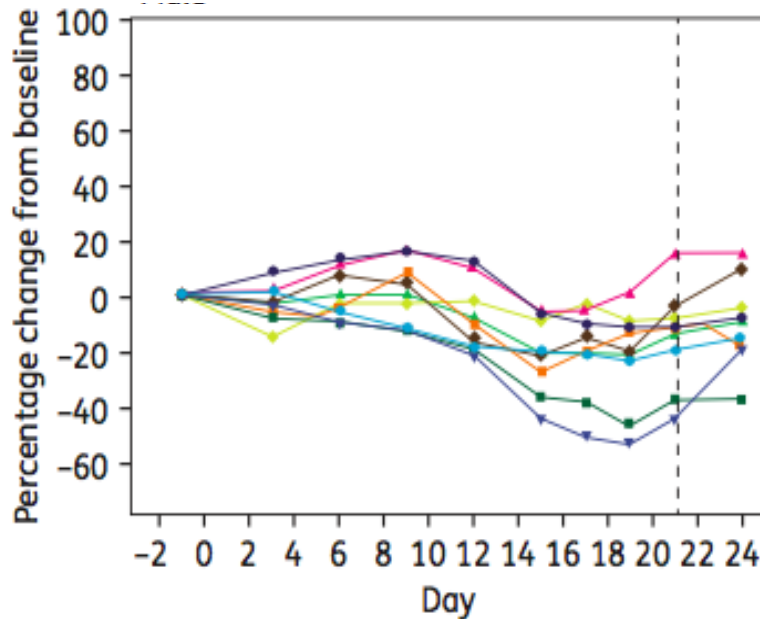


Evolution des plaquettes

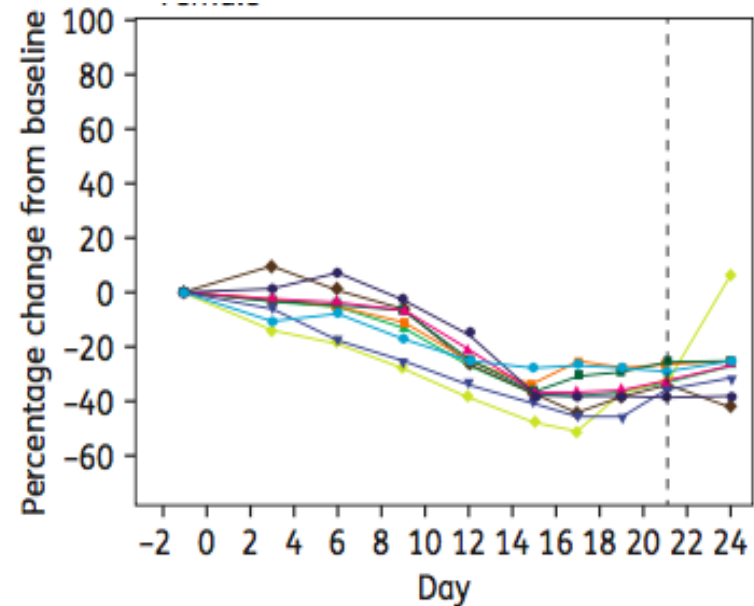
Characterization of the haematological profile of 21 days of tedizolid in healthy subjects

- Mais posologie de 200 mg/j → Pk « limites » en dehors inf peau et tissus mous
- Probable « bonne posologie » (os, PAVM...) : 300 ou 400mg/ j

Linedizolid 600 mg x 2/j



Tedizolid 400 mg/j



Evolution des plaquettes

Characterization of Neurologic and Ophthalmologic Safety of Oral Administration of Tedizolid for Up to 21 Days in Healthy Volunteers

Edward Fang, MD, Kelly A. Muñoz, MS, and Philippe Prokocimer, MD*

Attention
Posologie 200 mg/j

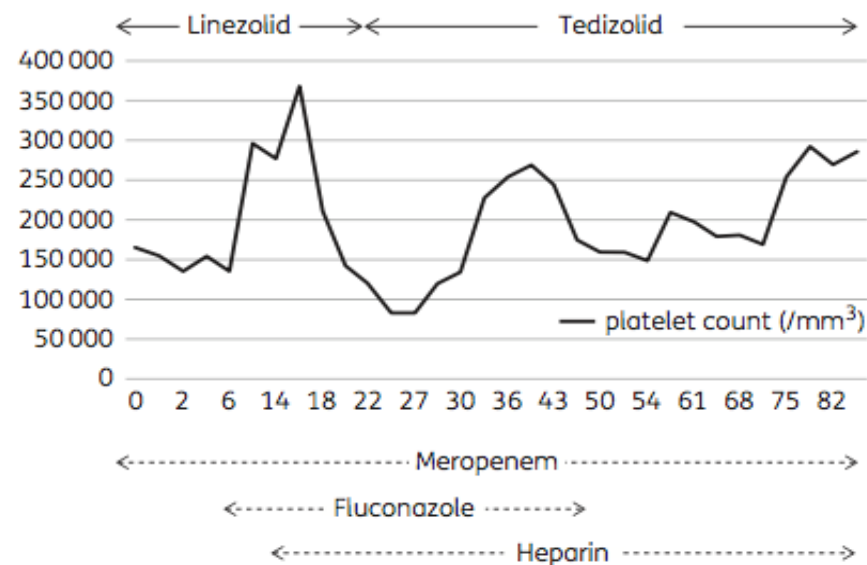
J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkw484

2017; 72 : 625

Prolonged use of tedizolid in a pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection after linezolid-induced toxicity

Jose R. Yuste^{1,2*}, Juan Bertó³, Jose L. Del Pozo^{1,4} and Jose Leiva⁴

Correction of myelotoxicity after switch of linezolid to tedizolid for prolonged treatments



Khatchatourian L JAC 2017; 72 : 2135

Fidaxomicine

Prix APHP : FDX cp 200 mg → 69,26 €
Vanco 125 mg → 1,10 €

FDX coût efficace ?

Economic assessment of fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) in special populations (patients with cancer, concomitant antibiotic treatment or renal impairment) in Spain

C. Rubio-Terrés¹ • J. Cobo Reinoso² • S. Grau Cerrato³ • J. Mensa Pueyo⁴ •
M. Salavert Lletí⁵ • A. Toledo⁶ • P. Anguita⁶ • D. Rubio-Rodríguez¹ • M. Watt⁷ • R. Gani⁷

- Etude médico économique = en faveur de l'utilisation FDX en 1ere intention en onco/hématon ATB concomitant, ins rénale
- Sauf si ribotype 027 > 50%

Clinical and Economic Benefits of Fidaxomicin Compared to Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Jason C. Gallagher,^a Joseph P. Reilly,^b Bhagyashri Navalkale,^c Gemma Downham,^b Kevin Haynes,^d Manish Trivedi^b

Department of Pharmacy Practice, Temple University, Philadelphia, Pennsylvania, USA^a; Atlanticare Regional Medical Center, Atlantic City, New Jersey, USA^b; Division of Infectious Diseases, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan, USA^c; HealthCore, Inc, Wilmington, Delaware, USA^d

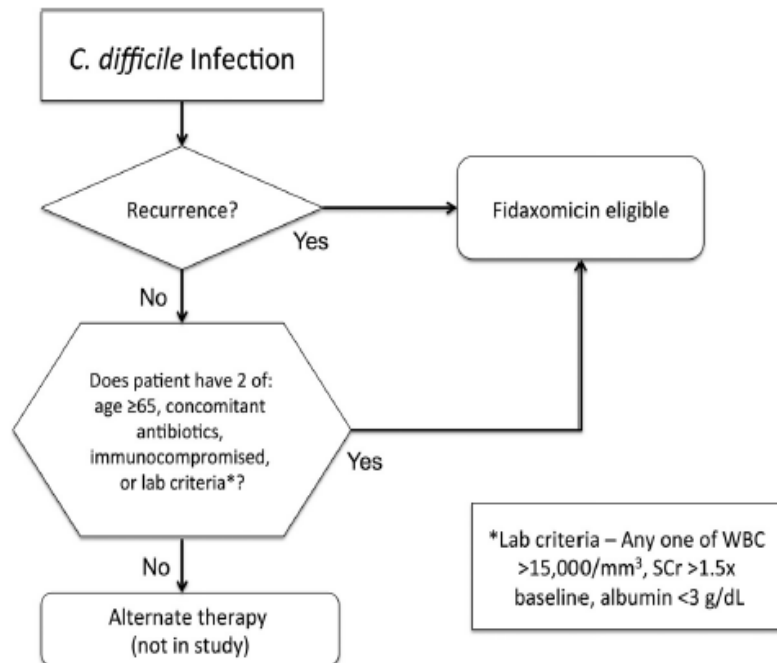


FIG 1 Protocol for fidaxomicin eligibility. WBC, white blood count; SCr, serum creatinine.

- Etude monocentrique rétrospective (2012-2014) comparant les patients sous vanco vs FDX
- Utilisation FDX est coût efficace vs vanco
- ↘ des coûts hospitaliers par ↘ des récidives (↘ des durées de séjour) et des réadmissions

Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis

- 24 essais, 5 361 patients
- FDX > vancomycine (OR 0,67 ; 95% CI 0.55–0.82)
 - Forme sévère
 - 1^{er} épisode ou récurrence
 - Effectif insuffisant pour conclure sur les formes très graves

Beinortas T LID 2018 ; 18 : 1035

- Bénéfice probablement > avec administration « pulsée » qui semblent réduire encore le risque de récurrences (J0-J5 : 200 mg x 2/j, J7-J25 : 200 mg x 1/48 h)

Guery B LID 2018 ; 18 : 296