

EMA - RCP ZINPLAVA®

INDICATION AMM

- **Prévention des récurrences d'infection à *C. difficile* (ICD) chez la population adulte et pédiatrique (≥1an) à haut risque de récurrence d'ICD.**

La HAS dans son avis CT du 19/07/2017 relatif à l'indication chez l'adulte apporte des précisions sur les caractéristiques de la population à haut risque :

- patient traité par antibiotique contre l'ICD (métronidazole, vancomycine et fidaxomicine)
- **ET** ayant au moins l'une des caractéristiques suivantes : âge ≥ 65 ans, antécédent d'ICD au cours des 6 mois précédents, ICD sévère (score Zar ≥ 2), immunodépression.

AMM européenne

■ 18/01/2017 ; 26/01/2024 (extension pédiatrie)

Avis HAS/CT

■ 19/07/2017 (adulte)

Agrément collectivités

■ JO 16/07/2019 uniquement pour les patients adultes à haut risque de récurrence d'ICD (cf ci-dessus).

Liste en sus

■ JO 16/07/2019 uniquement pour les patients adultes à haut risque de récurrence d'ICD (cf ci-dessus).

SMR important ; ASMR IV (mineure) dans la prévention des récurrences d'ICD chez la population adulte à haut risque de récurrence d'ICD définie de la façon suivante :

- patients recevant un traitement antibiotique contre l'ICD (métronidazole, vancomycine et fidaxomicine¹),
- **ET** ayant au moins l'une des caractéristiques suivantes : âge ≥ 65 ans, antécédent d'ICD au cours des 6 mois précédents, ICD sévère (score Zar ≥ 2), immunodépression.

Place dans la stratégie thérapeutique : Traitement de 1^{ère} intention, associé au traitement antibiotique contre l'ICD d'une durée de 10 à 14 jours, pour réduire le risque de nouvelle ICD chez des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de diarrhée à *C. difficile*.

Zinplava® est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Pertinence scientifique :

► **MODIFY-I et MODIFY-II** : études de phase 3 contrôlées versus placebo, randomisées, double aveugle menées chez des adultes atteints de diarrhées à *C. difficile* et recevant un traitement antibiotique contre l'ICD pendant 10 à 14 jours. Le critère de jugement principal de l'efficacité était le pourcentage de patients ayant une récurrence d'ICD à 12 semaines suivant la perfusion unique de Zinplava® (ou placebo) dans la population FAS². Dans les deux études le pourcentage de récurrence était significativement plus faible dans le groupe Zinplava® que dans le groupe placebo.

– **MODIFY-I** (Zinplava® n=403 versus placebo n=404) : 17,6% versus 27,6% (p unilatéral < 0,00003)

– **MODIFY-II** (Zinplava® n=407 versus placebo n=399) : 15,7% versus 25,7% (p unilatéral < 0,00003)

► **MODIFY-III** : étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menées chez des enfants âgés de 1 à < 18 ans. Les patients inclus présentaient un diagnostic d'ICD et recevaient un traitement de référence (vancomycine, métronidazole ou fidaxomicine) pour l'épisode initial d'ICD. Après l'administration d'une perfusion unique de Zinplava® ou placebo, le pourcentage de patients dans la population mITT présentant une réponse clinique initiale (objectif secondaire), ayant présenté une récurrence d'ICD dans les 12 semaines et qui présentaient un risque élevé de récurrence d'ICD, était de 12,1 % (11/91) contre 15,2 % (5/33), respectivement de patients ayant présenté.

Références :

Basu A, Prabhu VS, Dorr MB, Golan Y, Dubberke ER, Cornely OA, Heimann SM, Pedley A, Xu R, Hanson ME, Marcella S. Bezlotoxumab Is Associated With a Reduction in Cumulative Inpatient-Days: Analysis of the Hospitalization Data From the MODIFY I and II Clinical Trials. Open Forum Infect Dis. 2018 Nov 15;5(11)

Birch T, Golan Y, Rizzardini G, Jensen E, Gabryelski L, Guris D, Dorr MB. Efficacy of bezlotoxumab based on timing of administration relative to start of antibacterial therapy for Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother. 2018 Sep 1;73(9):2524-2528.

¹ Intérêt de Zinplava démontré principalement en association à un traitement à base de métronidazole et de vancomycine. Absence de donnée robuste démontrant son efficacité en association à la fidaxomicine (HAS/Avis CT du 19/07/2017).

² Population FAS : ensemble de patients randomisés excluant les patients qui n'ont pas reçu le traitement, les patients qui n'avaient pas un test positif à *C. difficile* dans les selles et les patients qui n'ont pas de traitement antibiotique curatif (jusqu'à 1 jour après la perfusion)

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

BEZLOTOXUMAB

Nom commercial :

ZINPLAVA®

OMEDIT IDF 2024

Version 3

Création : Juillet 2019

Révision : Juillet 2024

Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, Yacyshyn B, Kao D, Eves K, Ellison MC, Hanson ME, Guris D, Dorr MB. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. Clin Infect Dis. 2018 Aug 16;67(5):649-656.

Kelly CP, Wilcox MH, Glerup H, Aboo N, Ellison MC, Eves K, Dorr MB. Bezlotoxumab for Clostridium difficile Infection Complicating Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2018 Oct;155(4):1270-1271.

Prabhu VS, Cornely OA, Golan Y, Dubberke ER, Heimann SM, Hanson ME, Liao J, Pedley A, Dorr MB, Marcella S. Thirty-Day Readmissions in Hospitalized Patients Who Received Bezlotoxumab With Antibacterial Drug Treatment for Clostridium difficile Infection. Clin Infect Dis. 2017 Oct 1;65(7):1218-1221.

Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, Cornely OA, Rahav G, Bouza E, Lee C, Jenkin G, Jensen W, Kim YS, Yoshida J, Gabryelski L, Pedley A, Eves K, Tipping R, Guris D, Kartsonis N, Dorr MB; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med. 2017 Jan 26;376(4):305-317

Yee KL, Kleijn HJ, Kerbusch T, Matthews RP, Dorr MB, Garey KW, Wrishko RE. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bezlotoxumab in Adults with Primary and Recurrent Clostridium difficile Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jan 29;63(2).