

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 5 juillet 2017

bezlotoxumab

ZINPLAVA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon (CIP : 34009 300 887 7 7)

Laboratoire MSD

Code ATC	J06BB21 (Anti-infectieux à usage systémique, immunoglobulines spécifiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ZINPLAVA est indiqué dans la prévention des récurrences d'infection à <i>Clostridium difficile</i> (ICD) chez les adultes à haut risque de récurrence d'ICD (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). »

SMR	<p>Important dans l'indication de l'AMM, dans une population à haut risque définie comme : patients recevant un traitement antibiotique (métronidazole, vancomycine et fidaxomicine) contre l'infection à <i>Clostridium difficile</i> (ICD) 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.</p>
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité démontrée en termes de réduction de l'incidence des nouveaux épisodes d'ICD par rapport au placebo, en association à un traitement antibiotique contre l'ICD à base de métronidazole et de vancomycine dans la majorité des cas (> 95%) ; - de l'absence de données robustes en association à la fidaxomicine qui a prouvé sa supériorité par rapport à la vancomycine dans la réduction des nouveaux épisodes d'ICD ; - d'une quantité d'effet modeste (différence absolue de l'ordre de 10% en termes de réduction de l'incidence des nouveaux épisodes d'ICD, avec des résultats discordants entre les études sur la guérison globale¹) ; - de l'absence de données robustes dans les formes les plus sévères et/ou avec des infections récidivantes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'ICD) ; - d'un profil de tolérance globalement satisfaisant, avec une réserve relative à l'utilisation chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente ; <p>la Commission considère que ZINPLAVA apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) en association à un traitement antibiotique contre l'ICD à base de métronidazole et de vancomycine dans la prévention des récurrences d'infection à <i>C. difficile</i> chez les adultes à haut risque de récurrences de l'ICD.</p>
ISP	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la gravité des ICD, notamment en cas de complications, - de l'augmentation de l'incidence, de la sévérité et de la létalité liée à l'émergence d'une souche particulièrement virulente de <i>C. difficile</i>, - de la fréquence élevée de nouveaux épisodes d'ICD malgré un traitement antibiotique bien conduit, - du besoin médical de disposer de nouvelles approches et outils de traitement et de prévention efficaces, en particulier chez les patients atteints d'infections sévères et/ou à haut risque de récurrences, - de la réponse apportée par ZINPLAVA au besoin médical identifié, mais dont l'impact réel tant au niveau individuel que collectif reste à démontrer en pratique, en raison des résultats discordants observés sur la guérison globale, - d'un impact potentiel sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins (réduction du nombre d'hospitalisation pour ICD) en réduisant la survenue des nouveaux épisodes d'ICD et le risque de transmission, <p>ZINPLAVA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ZINPLAVA (en perfusion unique), associé au traitement antibiotique contre l'ICD d'une durée de 10 à 14 jours, est un traitement de 1^{ère} intention pour réduire le risque de nouvelle ICD chez des patients adultes (âge ≥ 18 ans) atteints de diarrhée à <i>C. difficile</i>. Son intérêt a été démontré principalement en association à un traitement antibiotique à base de métronidazole et de vancomycine. Il n'y a pas de données robustes démontrant son efficacité en association à la fidaxomicine.</p> <p>Son utilisation doit être réservée à une population à haut risque de récurrences définie comme patients traités par métronidazole ou vancomycine ET ayant au moins une des caractéristiques suivantes : âge ≥ 65 ans, antécédent d'ICD au cours des 6 mois précédents, ICD sévère (score Zar ≥ 2),</p>

¹ Guérison globale ou guérison persistante : patients cliniquement guéris de l'ICD initiale et sans nouvel épisode d'ICD à 12 semaines.

	<p>immunodépression. Cependant, dans les formes cliniques les plus sévères, l'absence de données d'efficacité et de tolérance devrait limiter son utilisation.</p> <p>Par ailleurs, il existe une mise en garde dans le RCP américain sur l'utilisation chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente. Un suivi des événements indésirables cardiaques est nécessaire.</p>
<p>Recommandations de la Commission</p>	<p>► Conditions de prescription Compte tenu des caractéristiques du produit, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique. L'utilisation de ZINPLAVA doit être évitée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente, en raison du risque d'événement indésirables graves de type insuffisance cardiaque et décès identifiés dans le RCP américain. Un suivi des événements indésirables cardiaques est nécessaire.</p> <p>► Demandes de données Compte tenu de la difficile transposabilité des résultats en termes de prévention des récurrences d'infection à <i>C. difficile</i> chez les adultes à haut risque de récurrence, et de l'incertitude de l'impact réel individuel et collectif de ZINPLAVA, la Commission recommande qu'un suivi en pratique quotidienne des patients traités par ZINPLAVA soit mis en place afin de documenter ses modalités d'utilisation ainsi que son profil d'efficacité et de tolérance en condition réelles d'utilisation. Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération. La Commission souhaite être destinataire de ces données de suivi dans un délai maximal de 3 ans.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	18 janvier 2017 (procédure centralisée) L'AMM est associée à un PGR. La firme s'est engagée à réaliser deux études cliniques dans la population pédiatrique (chez les moins de 24 mois et chez les 24 mois à 18 ans)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière
Classification ATC	2016 J Anti-infectieux à usage systémique J06 Sérums immunologiques et immunoglobulines J06B Immunoglobulines J06BB Immunoglobulines spécifiques J06BB21 bezlotoxumab

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité ZINPLAVA (bezlotoxumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Le bezlotoxumab est un anticorps monoclonal humain anti-toxine qui se lie à la toxine B de la bactérie *Clostridium difficile* avec une haute affinité et neutralise son activité. Le bezlotoxumab vise à prévenir la récurrence d'infections à *C. difficile* en stimulant l'immunité passive contre la toxine produite par la prolifération de spores persistantes ou nouvellement acquises de *C. difficile*. Il n'a donc pas d'effet sur l'épisode de l'ICD en cours.

ZINPLAVA n'est pas un traitement curatif de l'ICD. Il doit être administré au cours du traitement antibiotique de l'ICD d'une durée de 10 à 14 jours, en une perfusion unique de 10 mg/kg pendant une durée de 60 minutes. Il n'y a pas de données concernant l'efficacité de ZINPLAVA lorsqu'il est administré après les 10 à 14 jours de traitement antibiotique de l'ICD initiale. (cf. rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).

La mise à disposition de ce médicament s'inscrit dans un contexte d'augmentation de l'incidence, de la sévérité et de la létalité des infections à *C. difficile*, lié à l'émergence d'une souche particulièrement virulente (souche 027) et de récurrences fréquentes, malgré un traitement antibiotique bien conduit. L'intérêt potentiel de ZINPLAVA, associé au traitement antibiotique contre l'ICD, est de réduire le risque de récurrence de l'ICD chez des patients adultes (âge \geq 18 ans) atteints de diarrhée à *C. difficile* et à haut risque de récurrence.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ZINPLAVA est indiqué dans la prévention des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) chez les adultes à haut risque de récurrence d'ICD (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Posologie

ZINPLAVA doit être administré au cours du traitement antibactérien de l'ICD (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

ZINPLAVA doit être administré en une perfusion intraveineuse unique de 10 mg/kg (voir ci-dessous et rubrique 6.6 du RCP).

L'expérience avec ZINPLAVA est limitée à des patients n'ayant eu qu'un épisode d'ICD et une seule dose administrée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient âgé de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ZINPLAVA chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN MEDICAL

Clostridium difficile est un bacille à Gram positif anaérobie sporulé responsable de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques, de 10% des diarrhées nosocomiales et de plus de 95% des colites pseudo-membraneuses, et est la première cause de diarrhée nosocomiale chez l'adulte. Les infections à *C. difficile* diagnostiquées à l'hôpital sont d'origine nosocomiale dans plus de 70% des cas, survenant souvent sous forme d'épidémies dans des services à risque (réanimation, maladies infectieuses, hématologie et gériatrie). Depuis quelques années, l'incidence, la sévérité et la létalité des infections à *C. difficile* augmentent et cette évolution est liée à l'émergence d'une souche particulièrement virulente (PCR-ribotype 027). La létalité de l'ICD varie de 0,6 à 1,5%, mais atteint 35 à 50% en cas de complications de colite pseudo-membraneuse. En France, l'incidence des ICD dans les établissements de santé est estimée entre 0,5 et 3/10 000 jours d'hospitalisation. En ville, l'incidence des ICD, bien que mal connue, est en augmentation. Elle est due à l'émergence d'ICD communautaires chez des sujets ne présentant pas de facteurs de risques classiques (absence d'antibiothérapie)^{2,3}.

Les ICD sont cliniquement caractérisées par une diarrhée simple sans retentissement sur l'état général jusqu'à une colite fulminante, pouvant aboutir à une perforation digestive et au décès du patient.

La survenue d'une ICD dépend d'au moins trois éléments :

² HAS (Haute Autorité de Santé), Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à *Clostridium difficile*, juillet 2016.

³ CMIT. Infection à *Clostridium difficile* (ICD). In E. PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2014 : 304-306

- une diminution de la résistance à la colonisation par *C. Difficile*, induite le plus souvent par une antibiothérapie,
- l'acquisition d'une souche de *C. Difficile*,
- la sécrétion de toxines.

Seules les souches toxigènes de *C. difficile* sont pathogènes : une fois implantées au sein d'un écosystème modifié, elles sécrètent deux toxines (A et B), dotées de propriétés à la fois entérotoxiques et cytotoxiques, et induisent une réaction inflammatoire intense avec recrutement de polynucléaires au niveau de la *lamina propia*. La plus grande virulence de la souche "027" est liée à l'hyperproduction des toxines A et B et/ou à la présence de la toxine binaire. L'évolution de la maladie dépend d'autres facteurs de virulence et de la réceptivité de l'hôte (immunité sérique anti-toxine A)³.

Toute diarrhée survenant pendant ou dans les suites d'un traitement antibiotique doit faire rechercher les toxines de *Clostridium difficile*.⁴

Parmi les critères de sévérité (1 seul suffit), on retrouve le sepsis sévère, une température > 38,5°C, colite sévère (iléus, mégacolon, ascite, colite pseudomembraneuse) ou des facteurs de mauvais pronostic tels que : leucocytes > 15 000/mm³, albumine < 30 g/L, créatinémie > 133 µmol/l ou augmentation/base > 50%, âge ≥ 65 ans, comorbidité sérieuse, patient de réanimation, déficit immunitaire⁵.

Le traitement antibiotique des ICD repose, dans le cas de formes bénignes, sur le simple retrait de l'antibiotique inducteur permettant une amélioration clinique dans 15 à 25 % des cas en 2 à 3 jours. Dans le cas d'une ICD documentée où les symptômes sont modérément sévères ou persistants, un traitement par métronidazole *per os* (500 mg x3/j, pendant 10 j) en première intention sera mis en place. Les traitements indiqués en alternative, en particulier dans les formes sévères, sont la vancomycine et la fidaxomicine qui relèvent d'une prescription hospitalière exclusive. La fidaxomicine *per os* (200 mg x2/j, pendant 10 j) représente une alternative en particulier chez les sujets à risque de récurrence ou en cas de nécessiter de poursuivre l'antibiothérapie inductrice ; la fidaxomicine étant associée à un moindre risque de récurrences que la vancomycine (sauf pour la souche PCR-ribotype 027). En cas de forme d'emblée sévère, de contre-indication ou d'absence de réponse après un traitement de 3 à 5 jours de métronidazole ou de fidaxomicine, un traitement par vancomycine *per os* (250 mg à 500 mg x 4, soit 1 à 2 g/j) est administré pendant 10 jours.

Dans les ICD sévères, le traitement antibiotique doit être débuté avant la confirmation du diagnostic lorsque les preuves cliniques sont suffisantes et que les selles ont été prélevées.

Dans les formes compliquées (iléus, mégacolon toxique, choc), le métronidazole IV (500 mg/8h) sera associé à la vancomycine par sonde nasogastrique (500 mg x/j) et/ou lavements rectaux (500 mg dans 100 ml de solution saline toutes les 4 à 12 h). Après avis spécialisé, un recours à la chirurgie colique peut être nécessaire (colectomie) ce d'autant qu'il existe un sepsis grave ou une hyperlactémie. En l'état actuelle des connaissances, la fidaxomicine n'est pas recommandée dans les formes compliquées^{2,5,6}.

Les ICD sont caractérisées par un risque de récurrence (rechute ou réinfection) dans les deux mois pouvant atteindre 20 % à 30% malgré un traitement antibiotique bien conduit. Après un deuxième épisode, le risque de troisième épisode est de 40%. Il atteint 60 % après trois épisodes. Dans 77% des cas, les rechutes sont liées à la persistance de la souche initiale sous formes sporulées (rechute), et dans 23% des cas à l'acquisition d'une nouvelle souche (réinfection), le plus souvent au cours d'une hospitalisation. Un épisode qui survient dans les deux mois après la fin du traitement du premier épisode est considéré comme une rechute du précédent, mais rechute et réinfection sont difficiles à distinguer en pratique².

⁴ CMIT. Diarrhées infectieuses de l'adulte et de l'enfant. ECN.PILLY 2016 ; 2015 : pp 263-270

⁵ Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl. 2):S1–26.

⁶ Barbut F, Lalande V, Beaugerie L et al. Infections digestives à *Clostridium difficile*. Hépatogastro 2013 ; 20 : 111-122.

Parmi les facteurs associés à un risque élevé de récurrence, on retrouve un âge supérieur à 65 ans, poursuite d'un traitement antibiotique autre que celui contre l'ICD, comorbidité sévère et insuffisance rénale, plus d'un épisode antérieur d'ICD, utilisation concomitante d'IPP, sévérité de la maladie initiale^{4,5}.

Le traitement de la première récurrence d'ICD repose sur une nouvelle cure de métronidazole *per os* en cas de réponse au métronidazole lors du premier épisode ou sur la vancomycine *per os* si échec du métronidazole lors de l'épisode initial. Quelle que soit la molécule choisie, la durée du traitement est de 10 à 14 jours.

En cas de récurrences multiples (> 1 récurrence), plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés sur avis spécialisé :

- une antibiothérapie prolongée et intermittente de vancomycine pendant 6 à 8 semaines,
- la transplantation fécale à partir d'un donneur sain (qui a montré dans un essai randomisé une efficacité supérieure à la vancomycine avec ou sans lavage intestinal associé⁷),
- l'administration de probiotiques (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*) en association aux antibiotiques,
- l'immunothérapie passive anti-toxines A et B.

En conclusion, en raison du pourcentage de récurrences non négligeable variable selon les traitements antibiotiques utilisés, de l'augmentation de l'incidence des ICD et de leur sévérité, le besoin médical est partiellement couvert.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe actuellement aucun autre traitement ayant une AMM dans l'indication « prévention de la récurrence de l'ICD ».

Les médicaments utilisés dans la prise en charge curative de l'ICD sont :

- le métronidazole (FLAGYL et ses génériques) indiquée dans les infections à germes anaérobies sensibles,
- la vancomycine (génériques uniquement) administrée par voie orale (hors AMM),
- la fidaxomicine (DIFICLIR) indiquée spécifiquement dans le traitement des ICD.

06.2 Autres technologies de santé

Selon les recommandations de l'ESCMID⁵, la transplantation du microbiote fécal est une alternative dans le traitement des infections à *C. difficile* multirécidivantes. La transplantation de microbiote fécal consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte. Selon l'ANSM⁸, en l'absence d'un rapport bénéfice/risque clairement établi, cette approche doit être réservée aux situations graves ou rares, en échec de traitement conventionnel et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et appropriée.

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM.

⁷ Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368:407-415.

⁸ ANSM, La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques, Mars 2014

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

➤ AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui/Non (date)	Indications et condition(s) particulières
USA	Oui (21/10/2016)	ZINPLAVA is a human monoclonal antibody that binds to <i>Clostridium difficile</i> toxin B, indicated to reduce recurrence of <i>Clostridium difficile</i> infection (CDI) in patients 18 years of age or older who are receiving antibacterial drug treatment of CDI and are at a high risk for CDI recurrence.

➤ Prise en charge à l'étranger :

- prise en charge dans le périmètre de l'AMM : Danemark, Finlande et Suède.
- évaluation en cours : Italie, Espagne, Norvège, Belgique.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur des études ayant évalué deux anticorps monoclonaux humains dirigés contre les deux principales toxines sécrétées par la bactérie, administrés en association au traitement antibiotique de l'ICD : l'actoxumab dirigé contre la toxine A, le bezlotoxumab dirigé contre la toxine B, ainsi que leur association actoxumab/bezlotoxumab :

- deux études de phase II : l'étude P017 comparant l'association actoxumab/bezlotoxumab au placebo et ayant permis de déterminer la dose de bezlotoxumab à 10 mg/kg et l'étude P018 comparant seulement l'actoxumab au placebo.
- deux études de phase III : l'étude MODIFY I et l'étude MODIFY II, de méthodologies similaires, évaluant l'association actoxumab/bezlotoxumab, le bezlotoxumab seul et l'actoxumab seul, versus placebo.

Cependant, ces études n'ayant pas mis en évidence de bénéfice de l'actoxumab seul ou en association au bezlotoxumab sur le risque de récurrence, le laboratoire a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché à l'EMA uniquement pour le bezlotoxumab (ZINPLAVA) dans l'indication « en prévention des récurrences d'ICD chez les adultes ». Les résultats des études cliniques et des analyses complémentaires (post-hoc) ont conduit l'EMA à restreindre l'AMM uniquement aux patients à haut risque de récurrence d'ICD.

08.1 Efficacité

Les études MODIFY-I et MODIFY-II sont deux études contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité (en termes de réduction des récurrences d'ICD) et la tolérance de l'actoxumab, du bezlotoxumab et de leur association chez des adultes atteints d'ICD recevant un traitement antibiotique de l'ICD. Les protocoles de ces deux études prévoyaient d'évaluer l'association actoxumab/bezlotoxumab, l'actoxumab seul et le bezlotoxumab seul.

MODIFY-I a été réalisée selon une méthodologie adaptative, avec une analyse intermédiaire prévue lorsque environ 40% des patients avaient complété ou interrompu la période de suivi de 12 semaines. A la date de cette analyse intermédiaire, le groupe actoxumab et/ou le groupe bezlotoxumab pouvait être interrompu si le pourcentage de récurrences d'ICD sous association actoxumab/bezlotoxumab était significativement supérieur à celui observé sous monothérapie. L'analyse intermédiaire a été réalisée par un statisticien indépendant externe et réévaluée par un comité indépendant de relecture.

Les résultats de cette analyse intermédiaire ont conduit à l'arrêt des inclusions dans le groupe actoxumab seul, comme le permettait sa méthodologie adaptative. Le bezlotoxumab et l'association actoxumab/bezlotoxumab ont été évalués jusqu'au terme de l'étude.

MODIFY-II a été réalisée selon le même schéma que celui de l'étude MODIFY-I avec trois différences :

- l'étude a évalué les trois groupes de traitement : actoxumab/bezlotoxumab, bezlotoxumab et placebo ;
- aucune analyse intermédiaire n'était prévue au protocole ;
- une période de suivi de 9 mois d'environ 300 patients (100 par bras) était prévue pour évaluer le pourcentage de récurrences d'ICD à 12 mois.

8.1.1 Méthodologie des études

La méthodologie des études est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1 : Méthodologie des études MODIFY I et II.

	Etude MODIFY 1	Etude MODIFY 2
Dates et lieux	Du 1 ^{er} novembre 2011 au 9 décembre 2014 184 centres dont 63 en Europe (0 en France).	Du 9 février 2012 au 22 mai 2015 200 centres dont 59 en Europe (11 en France)
Objectifs principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'efficacité en termes de réduction des récurrences à 12 semaines, de l'association actoxumab/bezlotoxumab comparativement à actoxumab seul ou bezlotoxumab seul chez des adultes traités par antibiotique pour une ICD. - Evaluer l'efficacité en termes de réduction des récurrences à 12 semaines, de l'association actoxumab/bezlotoxumab et de l'actoxumab seul et/ou du bezlotoxumab seul (selon le résultat de l'analyse intermédiaire) comparativement au placebo chez des adultes traités par antibiotique pour une ICD. - Evaluer la tolérance 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'efficacité en termes de réduction des récurrences à 12 semaines, de l'association actoxumab/bezlotoxumab et du bezlotoxumab seul <i>versus</i> placebo chez des adultes traités par antibiotique pour une ICD. - Evaluer la tolérance
Méthode	Etude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle. La randomisation était stratifiée sur le traitement antibiotique de l'ICD reçu (métronidazole, vancomycine ou fidaxomicine) et le caractère nosocomial ou communautaire de l'infection. Le suivi était de 12 semaines.	
Principaux critères de sélection des patients	<p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Age supérieur ou égal à 18 ans - Diagnostic d'ICD⁹ : présence de diarrhée (≥ 3 selles/j), toxine ou souche toxigène de <i>C. difficile</i> dans les selles dans les 7 jours avant l'administration du traitement à l'étude, - Traitement antibiotique de l'ICD pendant 10 à 14 jours (métronidazole IV/oral, vancomycine orale ou fidaxomicine orale) <p><u>Critères de non inclusion, notamment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pathologie chronique comportant une diarrhée incontrôlée telle que la colite ulcéreuse incontrôlée, la maladie de Crohn ou toute autre pathologie avec la présence de ≥ 3 selles par jour, - Chirurgie liée à l'ICD prévue dans les 24 heures, - Femme enceinte ou allaitante, - Traitement par immunoglobulines dans les 6 mois précédant l'injection, - Traitement par cholestyramine, cholestimide, rifamycine ou nitazoxanide durant 24 heures dans les 14 jours avant l'injection, - Ralentisseurs du transit (ex : loperamide) dans les 14 jours avant l'injection, - Greffe fécale ou probiotiques prévus durant la période de traitement. 	

⁹ Les tests de diagnostics de *C. Difficile* ont été : le test de cytotoxicité, la mise en culture anaérobie des selles avec détection de toxines ou typage de souches toxigènes (PCR), les tests de diagnostic rapide (PCR, tests immuno-enzymatique EIA et ELFA).

	Etude MODIFY 1	Etude MODIFY 2
Déroulement de l'étude et traitements administrés	Les patients ont été randomisés en 4 groupes selon un ratio 1:1:1:1. <ul style="list-style-type: none"> - Actoxumab 10 mg/kg + Bezlotoxumab 10 mg/kg, - Actoxumab seul 10 mg/kg, - Bezlotoxumab seul 10 mg/kg, - Placebo 	Les patients ont été randomisés en 3 groupes selon un ratio 1:1:1. <ul style="list-style-type: none"> - Actoxumab 10 mg/kg + Bezlotoxumab 10 mg/kg, - Bezlotoxumab 10 mg/kg, - Placebo
	Chaque traitement a été administré en une perfusion unique de 60 minutes. La perfusion devait avoir lieu avant la fin des 14 jours d'antibiothérapie de l'ICD initiale.	
	Des changements de traitement antibiotique de l'ICD ont été permis au cours de l'étude seulement si le sujet avait reçu au moins 3 jour de traitement initial et avait une de ces trois conditions : diarrhée, présence d'iléus ou température corporelle > 38,3°C et globules blancs > 15000/mm ³	
	Une analyse intermédiaire était prévue lorsque 40% des patients avaient terminé le suivi (J85). A la suite de l'analyse intermédiaire et de l'arrêt des inclusions, les patients du groupe actoxumab ont été randomisés en 3 groupes selon un ratio 1:1:1	Aucune analyse intermédiaire était prévue.
Critère de jugement principal	Récidive de l'ICD ¹⁰ : pourcentage de patients ayant une récidive d'ICD à 12 semaines (jour 85 ± 5 jours) suivant la perfusion dans la population FAS.	
Critères de jugement secondaires, notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Récidive d'ICD chez les patients cliniquement guéris de l'ICD initiale dans la population FAS. - Récidive d'ICD dans les sous-groupes de la population FAS : <ul style="list-style-type: none"> - statut d'hospitalisation ou non (critère de stratification), - traitement antibiotique de l'ICD (critère de stratification), - infection par un ribotype 027 de <i>C. difficile</i> à la randomisation, - souche épidémique de <i>C. difficile</i> : ribotype 027, 014, 002, 001, 106 ou 120), - ICD dans les 6 mois précédents la randomisation ; - âge ≥ 65 ans, - ICD sévère : score de Zar¹¹ ≥ 2 - immunodépression (hémopathie, traitement cytotoxique, neutropénie ou pancytopénie, ou transplantation); - Guérison globale : patients cliniquement guéris de l'ICD initiale et sans récidive à 12 semaines. <p>Critères exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Guérison clinique : patients cliniquement guéris de l'ICD initiale, définie par une durée d'antibiothérapie ≤ 14 jours et l'absence de diarrhée pendant 2 jours consécutifs immédiatement après la fin de l'antibiothérapie. - Délai de récidive de l'ICD : délai entre la randomisation et le premier nouvel épisode de diarrhée - Tolérance 	
Analyse statistique	<p><u>Nombre de sujets nécessaire</u> Le calcul du nombre de sujets nécessaire s'est appuyé sur le fait qu'un échantillon de 1 600 patients (400 par bras) permettait d'avoir une puissance de 95% dans la détection d'une différence de 9 à 10 points en termes de taux de récidive entre les groupes actifs et le placebo en considérant un risque de première espèce de 0,0125 dans l'étude MODIFY I (analyse intermédiaire) et de 0,025 dans l'étude MODIFY II (test unilatéral).</p> <p><u>Populations d'analyse</u> La population d'analyse de l'efficacité (population FAS) comprenait l'ensemble des patients randomisés, à l'exclusion des patients n'ayant pas reçu le traitement, ceux n'ayant pas de test</p>	

¹⁰ La récidive d'ICD était définie par la survenue d'un nouvel épisode de diarrhée (≥ 3 selles/24h) associée à la présence d'une souche toxigène de *C. Difficile* (diagnostic positif par un laboratoire local ou centralisé) dans les selles, suivant la guérison clinique de l'épisode d'ICD basale. **Les patients ne remplissant pas la définition de guérison clinique de l'épisode d'ICD initial n'étaient pas évaluable sur le critère principal et étaient considérés comme n'ayant pas de récidive.**

¹¹ Le score de ZAR est un score d'évaluation de la sévérité de l'ICD. Il est calculé selon différents paramètres (âge du patient, température, taux d'albumine sérique, nombre de globules blancs, présence de colite pseudomembraneuse, admission en unité de soins intensifs) et évalué par une échelle allant de 0 à 8 (sévérité maximale de l'ICD). Un score de 0 à 1 indique une ICD légère à modérée tandis qu'un score ≥ 2 indique une ICD sévère.

	Etude MODIFY 1	Etude MODIFY 2
	positif à <i>C. difficile</i> dans les selles et ceux n'ayant pas reçu de traitement antibiotique curatif (jusqu'à 1 jour après la perfusion). La population d'analyse de la tolérance comprenait l'ensemble des patients randomisés ayant reçu la perfusion (population APaT équivalente de la population ITT). La population PP était l'ensemble des patients de la population FAS à l'exclusion des déviations au protocole.	
	<u>Contrôle de l'inflation du risque α</u> : une procédure de répartition du risque alpha et de hiérarchisation des tests a été utilisée pour gérer la multiplicité des comparaisons (cf. plan d'analyse statistique en annexe 1).	

8.1.2 Résultats

Population des études

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients ont été comparables entre les trois groupes de traitement actoxumab/bezlotoxumab, bezlotoxumab et placebo dans les deux études (Cf Tableau 2). L'âge médian des patients était compris entre 63 et 70 ans et 70% étaient âgés de moins de 75 ans. Plus de la moitié (57%) d'entre eux était des femmes et la majorité (68%) était hospitalisée au moment de la survenue de l'ICD. La majorité des patients avait 3 à 6 selles/jour à l'inclusion. Le traitement antibiotique de l'ICD a été le métronidazole oral (environ 45-48% selon les groupes) et la vancomycine orale (environ 47-48% selon les groupes) dans la majorité des cas ; très peu de patients ont reçu de la fidaxomicine (< 5% dans chaque groupe de traitement). La durée médiane du traitement antibiotique de l'ICD a été de 14 jours.

Le nombre de patients ayant une ICD sévère ou ayant des facteurs de risque de développer une ICD sévère a été limité. En effet, environ 80% des patients avaient un score de Zar < 2, ce qui indique des ICD de gravité faible à modérée. Un petit nombre de patients a eu une température élevée (>38,4°C), une immunodépression et d'autres affections graves comme une colite pseudomembraneuse, un mégacolon toxique, une perforation intestinale, un iléus qui nécessitaient une colectomie ou une autre intervention chirurgicale due à une complication de l'ICD. Les analyses des différentes souches hypervirulentes, des souches épidémiques et du ribotype 027 montrent que la plupart des patients n'avaient pas ces souches. La majorité des patients n'avaient pas d'antécédent d'ICD (environ 70%).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et médicales des populations dans les études MODIFY-I et MODIFY-II (population FAS)

	Actoxumab/Bezlotoxumab		Bezlotoxumab		Placebo	
	MODIFY-I	MODIFY-II	MODIFY-I	MODIFY-II	MODIFY-I	MODIFY-II
Nombre de patients	n=383	n=390	n=386	n=395	n=395	n=378
Femmes, n (%)	211 (55,1)	212 (54,4)	229 (59,3)	213 (53,9)	223 (56,5)	226 (59,8)
Age médian (min ; max)	65 (18 ; 95)	70,0 (19 ; 93)	63 (19 ; 100)	65,0 (18 ; 93)	65 (19 ; 97)	66,0 (18 ; 98)
Age ≥ 65 ans (%)	200 (52,2)	241 (61,8)	185 (47,9)	205 (51,9)	199 (50,4)	206 (54,5)
IMC moyen (kg/m ²), (écart-type)	26,2 (6,7)	25 (6,0)	26,9 (6,8)	25,5 (6,3)	26,4 (6,4)	25,9 (6,7)
Délai entre le début des symptômes et la perfusion, n (%)						
0 jour	1 (0,3)	3 (0,8)	1 (0,3)	0	0	4 (1,1)
1 à 2 jours	54 (14,1)	57 (14,6)	51 (13,2)	63 (15,9)	46 (11,6)	53 (14,0)
3 à 4 jours	90 (23,5)	84 (21,5)	98 (25,4)	82 (20,8)	85 (21,5)	82 (21,7)
5 à 7 jours	134 (35,0)	139 (35,6)	136 (35,2)	138 (34,9)	144 (36,5)	145 (38,4)
8 à 10 jours	37 (9,7)	45 (11,5)	36 (9,3)	47 (11,9)	53 (13,4)	40 (10,6)
11 à 13 jours	17 (4,4)	16 (4,1)	18 (4,7)	18 (4,6)	21 (5,3)	15 (4,0)
> 14 jours	42 (11,0)	39 (10,0)	42 (10,9)	45 (11,4)	43 (10,9)	36 (9,5)
Non connu	8 (2,1)	7 (1,8)	4(1,0)	2 (0,5)	3(0,8)	3 (0,8)
Nombre de selles à l'inclusion, n (%)						
< 3	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)
3 à 6	260 (67,9)	271 (69,5)	273 (70,7)	259 (65,6)	268 (67,8)	262 (69,3)
7 à 10	91 (23,8)	83 (21,3)	71 (18,4)	85 (21,5)	85 (21,5)	74 (19,6)
> 10	27 (7,0)	35 (9,0)	37 (9,6)	50 (12,7)	36 (9,1)	40 (10,6)
Non connu	5 (1,3)	0	5 (1,3)	0	5 (1,3)	2 (0,5)

	Actoxumab/Bezlotoxumab		Bezlotoxumab		Placebo	
Technique de recherche de toxine du laboratoire central pour le diagnostic d'ICD basale, n (%)						
Test immuno-enzymatique	148 (38,6)	215 (55,1)	151 (39,1)	221 (55,9)	162 (41,0)	223 (59,0)
Test de cytotoxicité	9 (2,3)	7 (1,8)	1 (0,3)	9 (2,3)	3 (0,8)	3 (0,8)
Culture	19 (5,0)	30 (7,7)	18 (4,7)	24 (6,1)	19 (4,8)	26 (6,9)
PCR	207 (54,0)	138 (35,4)	216 (56,0)	141 (35,7)	211 (53,4)	126 (33,3)
Sévérité de l'ICD, n (%)						
ICD sévère (score Zar ≥ 2)	62 (16,2)	80 (20,5)	67 (17,4)	55 (13,9)	60 (15,2)	65 (17,2)
Immunodépression	78 (20,4)	75 (19,2)	87 (22,5)	82 (20,8)	92 (23,3)	53 (14,0)
Leucocytes > 10 000/mm ³	106 (27,7)	92 (23,6)	119 (30,8)	103 (26,1)	99 (25,1)	91 (24,1)
Température ≥ 38,4°C	3 (0,8)	3 (0,8)	2 (0,5)	2 (0,5)	0	2 (0,5)
Colite pseudomembraneuse	5 (1,3)	12 (3,1)	2 (0,5)	7 (1,8)	6 (1,5)	9 (2,4)
Mégacôlon toxique	4 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,5)	2 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,5)
Perforation intestinale	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	0	2 (0,5)
Iléus	6 (1,6)	7 (1,8)	2 (0,5)	6 (1,5)	3 (0,8)	6 (1,6)
Souche de C. difficile, n (%)						
Ribotype 027	37 (9,7)	39 (10,0)	46 (11,9)	43 (10,9)	36 (9,1)	64 (16,9)
Souche épidémique (ribotypes 027, 014, 002, 001, 106 ou 020)	106 (27,7)	116 (29,7)	108 (28,0)	102 (25,8)	106 (26,8)	127 (33,6)
Souche hypervirulente (ribotypes 027, 078 ou 244)	44 (11,5)	46 (11,8)	51 (13,2)	51 (12,9)	44 (11,1)	71 (18,8)
Nombre d'ICD antérieurs, n (%)						
0	256 (66,8)	256 (65,6)	260 (67,4)	260 (65,8)	252 (63,8)	246 (65,1)
1	74 (19,3)	64 (16,4)	81 (21,0)	69 (17,5)	62 (15,7)	70 (18,5)
2	22 (5,7)	33 (8,5)	24 (6,2)	35 (8,9)	38 (9,6)	32 (8,5)
3	18 (4,7)	13 (3,3)	10 (2,6)	9 (2,3)	22 (5,6)	14 (3,7)
≥ 4	8 (2,1)	9 (2,3)	9 (2,3)	13 (3,3)	13 (3,3)	7 (1,9)
Non connu	5 (1,3)	15 (3,8)	2 (0,5)	9 (2,3)	8 (2,0)	9 (2,4)
ICD dans les 6 mois précédents	96 (25,1)	104 (26,7)	103 (26,7)	113 (28,6)	109 (27,6)	110 (29,1)
ATCD d'ICD	124 (32,4)	119 (30,5)	124 (32,1)	126 (31,9)	136 (34,4)	123 (32,5)
Traitement antibiotique de l'ICD, n (%)						
Métronidazole per os	179 (46,7)	187 (47,9)	179 (46,4)	186 (47,1)	177 (44,8)	176 (46,6)
Vancomycine per os	183 (47,8)	183 (46,9)	183 (47,4)	187 (47,3)	191 (48,4)	181 (47,9)
Fidaxomicine per os	12 (3,1)	13 (3,3)	14 (3,6)	16 (4,1)	17 (4,3)	13 (3,4)
Autres	9 (2,3)	7 (1,8)	10 (2,6)	6 (1,5)	10 (2,5)	8 (2,1)
Durée moyenne d'antibiothérapie, jours (écart-type)	14,6 (7,4)	14,0 (4,4)	13,8 (5,5)	14,1 (6,3)	13,8 (4,3)	14,1 (5,6)
Durée moyenne d'antibiothérapie avant la perfusion, jours (écart-type)	3,1 (2,2)	3,3 (2,2)	3,1 (2,1)	3,4 (2,3)	3,2 (2,1)	3,2 (2,1)
Nombre de patients changeant d'antibiotiques durant la période, n (%)	29 (7,6)	30 (7,7)	29 (7,5)	16 (4,1)	20 (5,1)	28 (7,4)
Terrain, n (%)						
Insuffisance rénale (créatininémie ≥ 1,5 mg/dL)	49 (12,8)	47 (12,1)	55 (14,2)	68 (17,2)	61 (15,4)	49 (13,0)
Comorbidités (index de Charlson ¹² ≥ 3)	161 (42,0)	165 (42,3)	148 (38,3)	171 (43,3)	152 (38,5)	151 (39,9)
Patient hospitalisé	254 (66,3)	269 (69,0)	257 (66,6)	273 (69,1)	261 (66,1)	259 (68,5)

Résultats

MODIFY-I

Conformément au plan d'analyse statistique, la première étape de l'analyse finale a été la comparaison de chaque groupe de traitement actif en monothérapie par rapport à l'association. Le groupe actoxumab seul ayant été arrêté, la première comparaison a été bezlotoxumab versus actoxumab/bezlotoxumab. Le pourcentage de récurrences d'ICD dans la population FAS a été de

¹² L'index de Charlson (score de 0 à 37) : score ≥ 3 points correspond à un risque élevé d'une évolution défavorable. <http://ucoq.fr/wp-content/uploads/2013/11/CHARLSON1.pdf>

15,9% dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab et de 17,4% dans le groupe bezlotoxumab ; différence absolue ajustée de -1,4 point, IC95% [-6,7 ; +3,9], p = 0,30.

Compte tenu de ce résultat, l'analyse pouvait continuer de la façon suivante : comparaison actoxumab/bezlotoxumab au placebo, puis, si la supériorité était démontrée, comparaison bezlotoxumab au placebo.

Le pourcentage de récurrences d'ICD dans la population FAS a été plus faible dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab (15,9%) versus placebo (27,6%) ; différence absolue ajustée de -11,6 points, IC95% [-17,4 ; -5,9], p unilatéral < 0,0001.

Ce résultat étant significatif (seuil de significativité fixé à 0,0125, pour le contrôle du risque α), l'analyse sur le critère principal dans le groupe bezlotoxumab seul versus placebo était possible. Le pourcentage de récurrence dans la population FAS a été plus faible dans le groupe bezlotoxumab (17,4%) versus placebo (27,6%) ; différence absolue ajustée de -10,1 points, IC95% [-15,9 ; -4,3], p unilatéral = 0,0003 (< seuil de significativité fixé à 0,0125). Ce résultat a été confirmé par l'analyse dans la population PP (19,0% versus 31,4% ; différence absolue ajustée de -12,4 points, IC95% [-21,3 ; -8], p unilatéral < 0,0002).

Cependant, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la guérison globale de l'infection (guérison clinique de l'infection sans récurrence ultérieure), critère secondaire de jugement, mais qui est un critère de jugement plus cliniquement pertinent.

MODIFY-II

L'analyse séquentielle devait se dérouler de la façon suivante : comparaison actoxumab/bezlotoxumab au placebo puis, si la supériorité était démontrée, comparaison bezlotoxumab au placebo.

Le pourcentage de récurrence dans la population FAS a été plus faible dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab (14,9%) que dans le groupe placebo (25,7%) : différence absolue ajustée de -10,7 points, IC95% [-16,4 ; -5,1], p unilatéral < 0,0001 (< seuil de significativité fixé à 0,025). La 2^{ème} analyse séquentielle a montré un pourcentage de récurrences dans la population totale plus faible dans le groupe bezlotoxumab (15,7%) que dans le groupe placebo (25,7%) : différence absolue ajustée de -9,9 points [-15,5 ; -4,3], p unilatéral = 0,0003 (< seuil de significativité fixé à 0,025). Ce résultat a été confirmé par l'analyse de la population PP (16,6% versus 29,4% ; différence absolue ajustée de -13,2 points, IC95% [-19,6 ; -6,8]).

La guérison globale de l'ICD a été plus fréquente avec le bezlotoxumab qu'avec le placebo dans cette étude (66,8% versus 52,1% : différence absolue ajustée de +14,6 points, IC95% [7,7 ; 21,4], p unilatéral < 0,0001). Cependant, compte tenu de la stratégie d'analyse statistique séquentielle prédéfinie, ce résultat ne peut être considéré comme démonstratif ; la différence entre le groupe actoxumab/bezlotoxumab (57,4%) versus placebo (52,1%) n'étant pas statistiquement significative (différence absolue ajustée de 5,2 points, IC95% [-1,8 ; 12,2], p unilatéral = 0,07).

Les résultats d'efficacité dans les deux études MODIFY-I et MODIFY-II sont résumés dans les tableaux 3 (MODIFY-I) et 4 (MODIFY-II).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité dans l'étude MODIFY-I (population FAS)

	Actoxumab/Bezlotoxumab	Bezlotoxumab	Placebo	Différence bezlotoxumab versus placebo * [IC _{95%}], p*
Population FAS	N=383	N=386	N=395	
Critère principal de jugement				
Récurrences, % (n/N)	15,9 (61/383)	17,4 (67/386)	27,6 (109/395)	-10,1 [-15,9 ; -4,3] p=0,0003
Critères secondaires de jugement				
Récurrences chez les patients cliniquement guéris de l'ICD initiale, % (n/N)	21,3 (61/286)	22,4 (67/299)	33,3 (109/327)	-10,8 [-17,7 ; -3,8] 0,0013
Guérison globale, %(n/N)	58,7 (225/383)	60,1 (232/386)	55,2 (218/395)	4,8 [-2,1 ; 11,7] NS

Analyse en sous-groupes du critère principal : Récidives, % (n/N)**

Selon les facteurs de stratification

Traitement antibiotique de l'ICD

Métronidazole	13,8 (26/189)	16,8 (32/190)	22,4 (43/192)	-5,6 [-13,6 ; 2,5]
Vancomycine	17,6 (32/182)	17,0 (31/182)	33,3 (63/189)	-16,3 [-24,9 ; -7,5]
Fidaxomicine	25,0 (3/12)	28,6 (4/14)	21,4 (3/14)	NA [§]

Statut d'hospitalisation

Oui	15,7 (40/254)	15,6 (40/257)	25,3 (66/261)	-9,7 [-16,6 ; 2,8]
Non	16,3 (21/129)	20,9 (27/129)	32,1 (43/134)	-11,2 [-21,7 ; -0,5]

Autres sous-groupes prédéfinis

Antécédent d'ICD dans les 6 mois

Oui	25,0 (24/96)	26,2 (27/103)	39,4 (43/109)	-13,2 [-25,5 ; -0,5]
Non	13,0 (37/284)	14,2 (40/282)	23,2 (66/284)	-9,1 [-15,5 ; -2,6]

Ribotype 027

Oui	10,8 (4/37)	26,1 (12/46)	36,1 (13/36)	-10,0 [-30,1 ; 10,0]
Non	16,5 (31/188)	19,2 (39/203)	30,4 (63/207)	-11,2 [-19,5 ; -2,9]

Souche épidémique

Oui	19,8 (21/106)	23,1 (25/108)	35,8 (38/106)	-12,7 [-24,7 ; -0,5]
Non	11,8 (14/119)	18,4 (26/141)	27,7 (38/137)	-9,3 [-19,2 ; -0,6]

Souche hypervirulente

Oui	13,6 (6/44)	25,5 (13/51)	34,1 (15/44)	-8,6 [-27,0 ; 9,8]
Non	16,0 (29/181)	19,2 (38/198)	30,7 (61/199)	-11,5 [-19,9 ; -3,0]

ICD sévère à l'inclusion (score Zar ≥ 2)

Oui	12,9 (8/62)	10,4 (7/67)	25,0 (15/60)	-14,6 [-28,3 ; -1,4]
Non	17,2 (51/297)	18,8 (57/303)	27,8 (88/317)	-8,9 [-15,5 ; -2,3]

Age à l'inclusion

< 65 ans	14,8 (27/183)	19,4 (39/201)	21,9 (43/196)	-2,5 [-10,6 ; 5,5]
> 65 ans	17,0 (34/200)	15,1 (28/185)	33,2 (66/199)	-18,0 [-26,3 ; -9,6]

Immunodépression

Oui	11,5 (9/78)	17,2 (15/87)	28,3 (26/92)	-11,0 [-23,2 ; 1,4]
Non	17,0 (52/305)	17,4 (52/299)	27,4 (83/303)	-10,0 [-16,6 ; -3,4]

Critères exploratoires de jugement

Guérison clinique, % (n/N)	74,7 (286/383)	77,5 (299/386)	82,8 (327/395)	-5,3 [-10,9 ; 0,3], NS
----------------------------	----------------	----------------	----------------	------------------------

* différence ajustée et valeur de p calculées sur la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée selon le traitement antibiotique de l'ICD et le statut d'hospitalisation pour l'ensemble des critères de jugement sauf le taux de récurrence par sous-groupes

**différence absolue calculée sur la méthode de Miettinen et Numinen sans stratification.

§ la différence d'effet entre les groupes bezlotoxumab et placebo étaient estimée dans chaque sous-groupe si au moins 25 patients étaient présents dans chaque groupe. Le sous-groupe fidaxomicine comprenait 14 patients traités par bezlotoxumab et placebo.

n = nombre de patients présentant un taux de récurrence de l'ICD

N = nombre total de patients inclus dans le groupe

NS=différence statistiquement non significative

Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude MODIFY-II (population FAS)

	Actoxumab/Bezlotoxumab	Bezlotoxumab	Placebo	Différence Bezlotoxumab Placebo* [IC _{95%}], p*
Population FAS	N=390	N=395	N=378	
Critère principal de jugement				
Récidives, % (n/N)	14,9 (58/390)	15,7 (62/395)	25,7 (97/378)	-9,9 [-15,5 ; -4,3] p=0,0003
Critères secondaires de jugement				
Récidives chez les patients cliniquement guéris de l'ICD initiale, % (n/N)	20,6 (58/282)	19,0 (62/326)	33,0 (97/294)	-13,7 [-20,4 ; -6,9] p<0,0001
Guérison globale, % (n/N)	57,4 (224/390)	66,8 (264/395)	52,1 (197/378)	14,6 [7,7 ; 21,4] p<0,0001
Analyse en sous-groupes du critère principal : Récidives, % (n/N)**				

Selon les facteurs de stratification				
Traitement antibiotique de l'ICD				
Métronidazole	14,7 (28/191)	12,7 (24/189)	23,1 (42/182)	-10,4 [-18,3 ; -2,6]
Vancomycine	15,5 (29/187)	18,9 (36/190)	27,7 (51/184)	-8,8 [-17,3 ; -0,2]
Fidaxomicine	8,3 (1/12)	12,5 (2/16)	33,3 (4/12)	NA ^s
Statut d'hospitalisation				
Oui	13,0 (35/269)	12,1 (33/273)	20,8 (54/259)	-8,8 [-15,2 ; -2,5]
Non	19,0 (23/121)	23,8 (29/122)	36,1 (43/119)	-12,4 [-23,7 ; -0,8]
Autres sous-groupes prédéfinis				
Antécédent d'ICD dans les 6 mois				
Oui	20,2 (21/104)	23,9 (27/113)	42,7 (47/110)	-18,8 [-30,7 ; -6,5]
Non	12,8 (35/273)	12,8 (35/274)	18,4 (48/261)	-5,6 [-11,9 ; 0,5]
Ribotype 027				
Oui	12,8 (5/39)	20,9 (9/43)	32,8 (21/64)	-11,9 [-27,9 ; 5,8]
Non	17,5 (37/212)	13,4 (26/194)	27,7 (49/177)	-14,3 [-22,5 ; -6,1]
Souche épidémique				
Oui	14,7 (17/116)	18,6 (19/102)	29,1 (37/127)	-10,5 [-21,3 ; 0,7]
Non	18,5 (25/135)	11,9 (16/135)	28,9 (33/114)	-17,1 [-27,2 ; -7,2]
Souche hypervirulente				
Oui	15,2 (7/46)	17,6 (9/51)	31,0 (22/71)	-13,3 [-27,9 ; -2,5]
Non	17,1 (35/205)	14,0 (26/186)	28,2 (48/170)	-14,3 [-22,7 ; -5,9]
ICD sévère à l'inclusion (score Zar ≥ 2)				
Oui	11,3 (9/80)	10,9 (6/55)	20,0 (13/65)	-9,1 [-22,2 ; 4,4]
Non	15,6 (46/294)	16,3 (53/326)	27,4 (81/296)	-11,1 [-17,6 ; -4,6]
Age à l'inclusion				
< 65 ans	10,7 (16/149)	15,8 (30/190)	20,9 (36/172)	-5,1 [-13,3 ; 2,8]
> 65 ans	17,4 (42/241)	15,6 (32/205)	29,6 (61/206)	-14,0 [-22,0 ; -6,0]
Immunodépression				
Oui	14,7 (11/75)	13,4 (11/82)	28,3 (15/53)	-14,9 [-29,7 ; -1,2]
Non	14,9 (47/315)	16,3 (51/313)	25,2 (82/325)	-8,9 [-15,2 ; -2,7]
Critères exploratoires de jugement				
Guérison clinique, % (n/N)	72,3 (282/390)	82,5 (326/395)	77,8 (294/378)	4,8 [-0,9, 10,4], NS

* différence ajustée et valeur de p calculées sur la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée selon le traitement antibiotique de l'ICD et le statut d'hospitalisation pour l'ensemble des critères de jugement sauf le taux de récurrence par sous-groupes

**différence absolue calculée sur la méthode de Miettinen et Numinen sans stratification.

\$ la différence d'effet entre les groupes bezlotoxumab et placebo étaient estimée dans chaque sous-groupe si au moins 25 patients étaient présents dans chaque groupe. Le sous-groupe fidaxomicine comprenait 14 patients traités par bezlotoxumab et placebo

n = nombre de patients présentant un taux de récurrence de l'ICD

N = nombre total de patients inclus dans le groupe

NS = différence statistiquement non significative

Résultats de la phase d'extension de l'étude MODIFY-II à 12 mois

Dans la phase d'extension de l'étude MODIFY-II 295/1163 (soit 25%) des patients ayant terminé le suivi (J85), ont été inclus. Un suivi supplémentaire de 9 mois était disponible chez 91,5% de ces patients : 8 patients ont arrêté la phase d'extension entre les mois 3 et 6, 11 entre les mois 7 et 9 et 6 entre les mois 10 et 12. La raison la plus fréquente d'arrêt a été la décision du patient (n = 10 ; 3,4%) et le décès (n = 9 ; 3,1%).

Parmi les 295 patients, 293 ont été inclus dans la population FAS (n =112 dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab ; n=99 dans le groupe bezlotoxumab ; n=82 dans le groupe placebo).

Aucune analyse statistique n'a été réalisée au cours de cette phase de suivi.

Trois patients ont eu une récurrence d'ICD après la douzième semaine de suivi : 2 dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab et 1 dans le groupe placebo. Ces trois cas de récurrence ont eu lieu entre le 9^{ème} et le 12^{ème} mois de suivi.

La présence de souche toxigène de *C. difficile* dans les selles a été de :

- au 6^{ème} mois de suivi : 23,6% dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab versus 24,4% dans le groupe bezlotoxumab et 32,4% dans le groupe placebo
- au 9^{ème} mois de suivi : 18% versus 16,3% et 18,8%
- au 12^{ème} mois de suivi : 24,7% versus 16,9% et 21,2%

Analyses complémentaires (analyse post-hoc)

Les résultats sur la population de patients à **haut risque de récurrence** ont constitué le rationnel pour l'attribution de l'autorisation de mise sur le marché.

Les résultats dans les sous-groupes des patients avec facteurs de risque de récurrence sont décrits à titre indicatif dans le tableau 5 (extrait du RCP). Selon le RCP, « ces patients présentaient des facteurs de risque principalement mais pas exclusivement associés à un risque accru de récurrence d'ICD. Les résultats d'efficacité ne suggèrent pas de bénéfice de ZINPLAVA chez les patients sans facteurs de risque connus d'ICD ».

Tableau 5 : Récurrence d'ICD par sous-groupe de facteurs de risque (MODIFY I et MODIFY II, données groupées).

Caractéristique à l'inclusion	Bezlotoxumab % (n/m)	Placebo % (n/m)	Différence Bezlotoxumab versus Placebo* [IC _{95%}], p*
Age ≥ 65 ans	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7 ; -10,2)
≥ 1 épisode d'ICD au cours des 6 derniers mois	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7 ; -7,3)
Immunodépression [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7 ; -4,1)
ICD sévère [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1 ; -2,5)
Infection par une souche hypervirulente [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1 ; 1,3)
Infection par le ribotype 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0 ; 2,6)

n = nombre de patients du sous-groupe répondant au critère d'évaluation

m = nombre de patients du sous-groupe

† Traitement antibiotique de référence (métronidazole, vancomycine ou fidaxomicine)

‡ D'après la méthode de Miettinen et Nurminen sans stratification

§ D'après les pathologies ou médicaments reçus susceptibles d'entraîner une immunosuppression

¶ Score de Zar ≥ 2

Souche hypervirulente parmi les suivantes : ribotypes 027, 078 ou 244

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

La tolérance a été évaluée sur l'analyse combinée des deux études (MODIFY I et MODIFY II).

L'incidence des événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement à l'étude a été de 6,6%. Moins de 1% des patients ont interrompu le traitement du fait d'un EI.

L'ensemble des EI ont été évalués jusqu'à 4 semaines après la perfusion du traitement à l'étude. Les EI graves (EIG) ont été évalués jusqu'à 12 semaines après la perfusion (Cf Tableau 6).

Tableau 6 : Tolérance – Analyse combinée (MODIFY I et MODIFY II, analyse ITT)

Evènement indésirable (EI)	Actoxumab/Bezlotoxumab n = 777 n (%)	Bezlotoxumab n=786 n (%)	Placebo n=781 n (%)
EI	455 (58,6)	485 (61,7)	478 (61,2)
EI liés au traitement	50 (6,4)	59 (7,5)	46 (5,9)
EIG	123 (15,8)	156 (19,8)	167 (21,4)
EIG liés au traitement	5 (0,6)	4 (0,5)	2 (0,3)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	0 (0,0)	1 (0,1)	(0,0)

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (chez au moins 2% des patients des groupes) au cours des études ont été les nausées, la diarrhée, la fièvre et les céphalées. Ces EI ont été rapportés à une fréquence comparable entre les patients traités par ZINPLAVA et ceux ayant reçu le placebo (Cf Tableau 7).

Tableau 7 : EI durant les 4 semaines après perfusion (chez plus de 2% des patients) – Analyse combinée (MODIFY I et MODIFY II, analyse ITT).

Évènement indésirable (EI)	Actoxumab/Bezlotoxumab N = 777	Bezlotoxumab N = 786	Placebo N = 781
EI tous grades, n(%)	455 (58,6)	485 (61,7)	478 (61,2)
Affections hématologiques et du système lymphatique	31 (4,0)	31 (3,9)	26 (3,3)
Affections cardiaques	29 (3,7)	29 (3,7)	39 (5,0)
Affections gastro-intestinales	176 (22,7)	191 (24,3)	161 (20,6)
<i>Douleur abdominale</i>	32 (4,1)	34 (4,3)	34 (4,4)
<i>Constipation</i>	16 (2,1)	15 (1,9)	10 (1,3)
<i>Diarrhée</i>	46 (5,9)	47 (6,0)	45 (5,8)
<i>Nausée</i>	47 (6,0)	52 (6,6)	39 (5,0)
<i>Vomissements</i>	24 (3,1)	31 (3,9)	21 (2,7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	108 (13,9)	118 (15,0)	101 (12,9)
<i>Fatigue</i>	21 (2,7)	18 (2,3)	12 (1,5)
<i>Œdème périphérique</i>	15 (1,9)	19 (2,4)	14 (1,8)
<i>Fièvre</i>	31 (4,0)	36 (4,6)	27 (3,5)
Infections	139 (17,9)	154 (19,6)	183 (23,4)
<i>Infection à Clostridium difficile</i>	27 (3,5)	23 (2,9)	48 (6,1)
<i>Pneumonie</i>	8 (1,0)	14 (1,8)	16 (2,0)
<i>Sepsis</i>	3 (0,4)	10 (1,3)	19 (2,4)
<i>Infection urinaire</i>	24 (3,1)	32 (4,1)	35 (4,5)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	34 (4,4)	26 (3,3)	30 (3,8)
Investigations	48 (6,2)	45 (5,7)	48 (6,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	51 (6,6)	40 (5,1)	51 (6,5)
<i>Hypokaliémie</i>	10 (1,3)	11 (1,4)	19 (2,4)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	53 (6,8)	45 (5,7)	42 (5,4)
Affections du système nerveux	81 (10,4)	83 (10,6)	75 (9,6)
<i>Vertige</i>	26 (3,3)	20 (2,5)	23 (2,9)
<i>Maux de tête</i>	33 (4,2)	35 (4,5)	24 (3,1)
Affections psychiatriques	29 (3,7)	29 (3,7)	29 (3,7)
Affections du rein et des voies urinaires	22 (2,8)	36 (4,6)	31 (4,0)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	50 (6,4)	64 (8,1)	50 (6,4)
<i>Toux</i>	7 (0,9)	17 (2,2)	8 (1,0)
<i>Dyspnée</i>	6 (0,8)	17 (2,2)	13 (1,7)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	40 (5,1)	47 (6,0)	61 (7,8)
Affections vasculaires	31 (4,0)	31 (3,9)	31 (4,0)

L'incidence des EI considérés comme liés aux traitements à l'étude a été comparable entre le groupe bezlotoxumab et le groupe placebo (tableau 8).

Tableau 8 : EI liés au traitement durant les 4 semaines après perfusion – Analyse combinée (MODIFY I et MODIFY II, analyse ITT).

Nombre de patients	Actoxumab/ Bezlotoxumab n = 777	Bezlotoxumab n=786	Placebo n=781
Au moins un EI lié au traitement, n (%)	50 (6,4)	59 (7,5)	46 (5,9)
Affections gastro-intestinales, n (%)	14 (1,8)	15 (1,9)	9 (1,2)
<i>Nausée, n (%)</i>	6 (0,8)	8 (1,1)	4 (0,5)
<i>Vomissement, n (%)</i>	1 (0,1)	2 (0,3)	2 (0,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration, n (%)	13 (1,7)	16 (2)	14 (1,8)
<i>Fatigue, n (%)</i>	5 (0,6)	5 (0,6)	4 (0,5)
<i>Fièvre, n (%)</i>	3 (0,4)	4 (0,5)	1 (0,1)
Affections du système nerveux, n (%)	9 (1,2)	16 (2,0)	12 (1,5)
<i>Vertige, n (%)</i>	3 (0,4)	6 (0,8)	3 (0,8)
<i>Maux de tête, n (%)</i>	4 (0,5)	6 (0,8)	4 (0,5)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané, n (%)	6 (0,8)	4 (0,5)	7 (0,9)
<i>Prurit, n (%)</i>	2 (0,3)	1 (0,1)	3 (0,4)
Troubles vasculaires, n (%)	2 (0,3)	6 (0,8)	3 (0,4)
<i>Flush, n (%)</i>	2 (0,3)	2 (0,3)	0 (0,0)

Les EI graves les plus fréquemment rapportés (≥ 1 % des patients) durant les 12 semaines après la perfusion du traitement à l'étude ont été :

- infection à *C. Difficile* : 4% dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab versus 3,1% dans le groupe bezlotoxumab seul versus 6,9% dans le groupe placebo
- diarrhée : 1,3% versus 2,0% versus 1,5%
- infection urinaire : 1,4% versus 1,9% versus 1,2%
- pneumonie : 1,8% versus 1,5% versus 2,6%
- sepsis : 0,8% versus 1,7% versus 3,1%

Dans l'étude MODIFY-I, 104 (7,4%) patients sont décédés durant les 12 semaines de suivi, dont 20 (5,2%) dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab, 31 (7,9%) dans le groupe bezlotoxumab seul et 26 (6,5%) dans le groupe placebo. Un décès a été considéré comme lié au traitement dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab (AE liés : sepsis, hypoglycémie et arrêt respiratoire) et un décès dans le groupe bezlotoxumab (AE liés : sepsis et hémorragie cérébrale).

Dans l'étude MODIFY-II, 89 (7,6%) patients sont décédés durant les 12 semaines de suivi, dont 31 (7,9%) dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab, 25 (6,3%) dans le groupe bezlotoxumab seul et 33 (8,7%) dans le groupe placebo. Un décès a été considéré comme lié au traitement dans le groupe actoxumab/bezlotoxumab (AE lié : occlusion intestinale).

8.2.2 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de ZINPLAVA a été établi dans 2 études cliniques de phase 3. Les effets indésirables les plus fréquents après traitement par ZINPLAVA (rapportés chez ≥ 4 % des patients au cours des 4 premières semaines suivant la perfusion) ont été nausées, diarrhées, fièvre et céphalées.

Ces effets indésirables ont été rapportés à une fréquence similaire chez les patients traités par placebo comparés aux patients traités par ZINPLAVA.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 9 présente les effets indésirables rapportés pendant les 4 semaines suivant la perfusion chez les patients traités par ZINPLAVA et listés par classe de systèmes d'organes. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Tableau 9 : Effets indésirables avec ZINPLAVA

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, diarrhées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Réactions liées à la perfusion

† Voir la description des effets indésirables retenus ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables graves

Dans les études cliniques, des effets indésirables graves survenant dans les 12 semaines suivant la perfusion ont été rapportés chez 29 % des patients traités par ZINPLAVA et chez 33 % de ceux ayant reçu le placebo.

Réactions liées à la perfusion

Au total, 10 % des sujets du groupe ZINPLAVA *versus* 8 % des patients du groupe placebo ont présenté un ou plusieurs effets indésirables spécifiques à la perfusion le jour de la perfusion, ou le lendemain. Les effets indésirables spécifiques à la perfusion rapportés chez $\geq 0,5$ % des patients recevant ZINPLAVA et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo ont été nausées (3 %), fatigue (1 %), fièvre (1 %), sensations vertigineuses (1 %), céphalées (2 %), dyspnée (1 %) et hypertension (1 %). La plupart des patients ayant présenté un effet indésirable spécifique à la perfusion ont rapporté une réaction d'intensité maximale légère (78 %) ou modérée (20 %). La majorité des réactions se sont résolues dans les 24 heures suivant leur apparition.

Effets indésirables liés au système immunitaire

Dans une étude clinique de phase 1, des sujets sains ont reçu deux doses successives de 10 mg/kg de bezlotoxumab espacées de 12 semaines. Les effets indésirables après la seconde dose n'ont pas été significativement différents de ceux observés après la première dose et concordent avec les effets indésirables observés dans les deux essais de phase 3 (MODIFY I et MODIFY II ; voir rubrique 5.1 du RCP), au cours desquels chaque patient a reçu une dose unique. »

8.2.3 Données issues du PGR

ZINPLAVA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation du bezlotoxumab qui sont :

- risques identifiés importants : aucun.
- risques potentiels importants : Réactions liées à la perfusion incluant hypersensibilité et réactions anaphylactiques, Potentiel d'immunogénicité, Potentielle perte d'efficacité du bezlotoxumab en cas d'administration hors- AMM en monothérapie.
- informations manquantes : Exposition chez les patients de moins de 18 ans, Exposition chez la femme enceinte/allaitante, Tolérance à long terme, Administration répétée du bezlotoxumab.

8.2.4 Autres données

Le RCP américain¹³ de la spécialité ZINPLAVA reporte dans sa section « 5. Mises en garde et précautions d'emploi », les EI de type insuffisance cardiaque dans les deux études pivots de phase III. « Ces EI sont apparus principalement chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente. Chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, 12,7% (15/118) des patients du groupe bezlotoxumab et 4,8% (5/104) des patients du groupe placebo ont présenté des EI graves d'insuffisance cardiaque au cours des 12 semaines de suivi. De plus, chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, il y'a eu plus de décès dans le groupe bezlotoxumab (19,5% soit 23/118) que dans le groupe placebo (12,5% soit 13/104) au cours des 12 semaines de suivi. Les causes de décès étaient variées et ont inclus des insuffisances cardiaques, des infections et des insuffisances respiratoires. Chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, ZINPLAVA doit être réservé à l'utilisation lorsque le bénéfice est supérieur au risque. »

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du bezlotoxumab (ZINPLAVA) dans la prévention des récurrences de l'infection à *Clostridium difficile* (ICD), ont été évaluées dans deux études de phase III (étude MODIFY-I et étude MODIFY-II), contrôlées versus placebo, randomisées, double aveugle, chez des patients adultes (âge ≥ 18 ans) atteints de diarrhée à *Clostridium difficile* et recevant un traitement antibiotique contre l'ICD pendant 10 à 14 jours. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic confirmé d'ICD, défini par une diarrhée (émission d'au moins 3 selles liquides en 24 heures ou moins) et une culture positive pour *C. difficile*. La randomisation a été stratifiée par traitement antibiotique de l'ICD (métronidazole, vancomycine, fidaxomicine) et selon le statut d'hospitalisation (hospitalisation versus traitement ambulatoire) au moment de l'inclusion dans l'étude. Une perfusion unique de ZINPLAVA ou placebo a été administrée avant la fin du traitement antibiotique (délai médian de 3 jours après le début du traitement antibiotique) et les patients ont été suivis pendant 12 semaines après la perfusion.

Le critère principal de jugement de l'efficacité a été le pourcentage de patients ayant une récurrence¹⁴ d'ICD à 12 semaines (jour 85 ± 5 jours) suivant la perfusion dans la population FAS¹⁵. Les critères secondaires de jugement incluaient la guérison globale, définie par la guérison de l'épisode initial de l'ICD et sans récurrence à 12 semaines. Ce critère est plus cliniquement pertinent car il combine la guérison de l'infection initiale et l'absence de récurrence ultérieure qui représentent les objectifs du traitement.

Dans l'étude MODIFY-I, 403 patients ont été randomisés dans le groupe ZINPLAVA et 404 dans le groupe placebo. Dans MODIFY-II, 407 patients ont été randomisés dans le groupe ZINPLAVA et 399 patients dans le groupe placebo. Les caractéristiques démographiques et médicales étaient comparables entre les deux groupes de traitement dans les deux études. L'âge médian des patients était d'environ 65 ans (dont 70% < à 75 ans), plus de la moitié était des femmes (57%) et la majorité (68%) était hospitalisée au moment de la survenue de l'ICD. Le traitement antibiotique de l'ICD était principalement le métronidazole oral (48%) et la vancomycine orale (48%) et très peu de patients ont reçu de la fidaxomicine (< 5% dans chaque groupe de traitement). La durée médiane du traitement antibiotique de l'ICD était de 14 jours.

¹³ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761046s000lbl.pdf

¹⁴ La récurrence d'ICD était définie par la survenue d'un nouvel épisode de diarrhée (≥ 3 selles/24h) associée à la présence d'une souche toxigène de *C. Difficile* (diagnostic positif par un laboratoire local ou centralisé) dans les selles, suivant la guérison clinique de l'épisode d'ICD basale. Les patients ne remplissant pas la définition de guérison clinique de l'épisode d'ICD initial n'étaient pas évaluables sur le critère principal et étaient considérés comme n'ayant pas de récurrence.

¹⁵ Population FAS : ensemble des patients randomisés excluant les patients qui n'ont pas reçu le traitement, les patients qui n'avaient pas de test positif à *C. difficile* dans les selles, et les patients qui n'ont pas reçu de traitement antibiotique curatif (jusqu'à 1 jour après la perfusion).

Dans chacune des deux études, le pourcentage de récurrences dans la population FAS a été plus faible dans le groupe ZINPLAVA que dans le groupe placebo, avec un gain absolu en terme de réduction des récurrences d'environ 10% :

- dans MODIFY-I (ZINPLAVA versus placebo) : 17,4% versus 27,6% ; différence absolue ajustée de -10,1 points, IC95% [-15,9 ; -4,3], p unilatéral = 0,0003 (< seuil de significativité fixé à 0,0125). Ce résultat a été confirmé avec l'analyse dans la population PP (19,0% versus 31,4% ; différence absolue ajustée de -12,4 points, IC95% [-21,3 ; -8]).
- dans MODIFY-II (ZINPLAVA versus placebo) : 15,7% versus 25,7% ; différence absolue ajustée de -9,9 points [-15,5 ; -4,3], p unilatéral = 0,0003 (< seuil de significativité fixé à 0,025). Ce résultat a été confirmé par l'analyse dans la population PP (16,6% versus 29,4% ; différence absolue ajustée de -13,2 points, IC95% [-19,6 ; -6,8]).

La guérison globale de l'ICD, a été :

- dans MODIFY-I : comparable entre les deux groupes de traitement (ZINPLAVA versus placebo : 60,1% versus 55,2% ; différence absolue ajustée = +4,8 points, IC95% [-2,1 ; 11,7], p unilatéral = 0,09).
- dans MODIFY-II : plus fréquente dans le groupe ZINPLAVA que dans le groupe placebo (66,8% versus 52,1% ; différence absolue ajustée de +14,6 points, IC95% [7,7 ; 21,4], p unilatéral < 0,0001). Cependant, compte tenu de la stratégie d'analyse statistique séquentielle prédéfinie, ce résultat ne peut être considéré comme démonstratif car l'étape préalable à la réalisation de cette analyse n'est pas validée.

L'analyse des données groupées des deux études, suggère un bénéfice en faveur de ZINPLAVA sur ce critère d'intérêt.

Les analyses en sous-groupes selon les facteurs de stratification (par type de traitement antibiotique de l'ICD et selon le statut d'hospitalisation) n'ont pas mis en évidence d'impact significatif sur l'efficacité du traitement. Cependant, le faible nombre de patients recevant un traitement antibiotique à base de fidaxomicine inclus dans ces études ne permet pas de conclure sur le bénéfice de l'adjonction de ZINPLAVA dans ce sous-groupe de patients ; le risque de récurrence étant plus faible avec un traitement antibiotique à base de fidaxomicine qu'avec la vancomycine.

En termes de tolérance, ZINPLAVA a été généralement bien toléré dans la population étudiée. Les effets indésirables les plus fréquents après traitement par ZINPLAVA (rapportés chez $\geq 4\%$ des patients au cours des 4 premières semaines suivant la perfusion) ont été les nausées, la diarrhée, la fièvre et les céphalées. Ces effets indésirables ont été rapportés à une fréquence comparable chez les patients traités par ZINPLAVA et ceux ayant reçu le placebo, ainsi que les effets indésirables graves (29% versus 33%). Cependant, il existe des mises en garde sur l'utilisation du produit chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente (mentionné dans le RCP américain et pas dans le RCP européen), en raison d'une fréquence d'EI graves de type insuffisance cardiaque et décès au cours des 12 semaines de suivi plus élevée dans le groupe bezlotoxumab que dans le groupe placebo.

Au total, une perfusion unique de ZINPLAVA associée au traitement antibiotique contre l'ICD d'une durée de 10 à 14 jours a été efficace pour réduire le risque de récurrences de l'ICD chez des patients adultes (âge ≥ 18 ans) atteints de diarrhée à *Clostridium difficile*. Les patients recevaient un traitement antibiotique à base de métronidazole et de vancomycine dans la majorité des cas (> 95%) et seulement 4% des patients recevaient un traitement antibiotique à base de fidaxomicine. Dans la population étudiée, son efficacité semble modeste (différence absolue de l'ordre 10% en terme de réduction des récurrences, avec des résultats discordants entre les études sur la guérison globale). Par ailleurs, il n'y a pas d'effet statistiquement significatif chez les patients infectés par une souche hypervirulente, notamment 027. Le profil de tolérance a été globalement satisfaisant dans les différentes études, avec une réserve relative à l'utilisation chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente. Un suivi des événements indésirables cardiaques est nécessaire.

Les résultats des deux études et les analyses complémentaires ont conduit l'EMA à restreindre l'AMM dans la « prévention des récurrences d'ICD chez les patients à haut risque de récurrence d'ICD », du fait que cette population semble bénéficier le plus du bezlotoxumab. Parmi les facteurs associés à un risque élevé de récurrence, on retrouve un âge supérieur à 65 ans, poursuite d'un traitement antibiotique autre que celui contre l'ICD, comorbidité sévère et insuffisance rénale, plus d'un épisode antérieur d'ICD, utilisation concomitante d'IPP, sévérité de la maladie initiale⁵. En définitive, ZINPLAVA peut avoir un intérêt dans une population restreinte de patients, celle des patients traités par métronidazole ou vancomycine ET ayant au moins une des caractéristiques suivantes : âge \geq 65 ans, antécédent de rechute d'ICD au cours des 6 mois précédent, ICD sévère définie par un score Zar \geq 2, immunodépression. En revanche, il n'y a pas d'effet statistiquement significatif chez les patients infectés par une souche hypervirulente, notamment 027. La Commission regrette qu'une analyse multivariée n'ait pas été prévue afin de déterminer les principaux facteurs prédictifs d'une réponse favorable à un traitement par ZINPLAVA.

Il est à noter que l'expérience clinique est très limitée chez des patients avec des infections récurrentes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'ICD), insuffisance rénale (créatininémie \geq 1,5 mg/dL), et ces études n'ont pas inclus les formes cliniques les plus sévères, notamment des patients atteints d'ICD mettant en jeu le pronostic vital ou en cas de colite fulminante, mégacolon toxique ou colite pseudomembraneuse, antécédents de colite ulcéreuse ou maladie de Crohn ; ce qui limite la transposabilité des résultats dans ces populations de patients. Par ailleurs, il n'existe pas de données sur l'intérêt de l'utilisation répétée de ZINPLAVA en cas de récurrence (cf. RCP posologie, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Au vu des données d'efficacité disponibles, ZINPLAVA est susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié. Il est attendu un impact sur la morbi-mortalité ; ainsi que sur la qualité de vie et l'organisation des soins (réduction du nombre d'hospitalisation pour ICD), en réduisant la survenue des récurrences et le risque de transmission de l'infection. Mais l'impact réel tant au niveau individuel que collectif reste à démontrer en pratique.

08.4 Programme d'études

Deux études cliniques réalisées dans la population pédiatrique sont prévues par le laboratoire :

- une étude versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance du bezlotoxumab chez des patients atteints d'une ICD âgés de 24 mois à moins de 18 ans (rapport final attendu en mars 2019).
- une étude non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance du bezlotoxumab chez des patients atteints d'une ICD âgés de moins de 24 mois (rapport final attendu en novembre 2020).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints de diarrhée à *Clostridium difficile* est décrite dans la rubrique 05.

Les recommandations les plus récentes sur la stratégie thérapeutique des ICD sont celles de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) publiées en 2014⁵ :

Episode initial d'ICD non-sévère

Le métronidazole est l'antibiotique recommandé en cas d'épisode initial d'ICD non-sévère (grade A-I). La vancomycine et la fidaxomicine sont des alternatives au métronidazole (grade B-I).

Episode initial d'ICD sévère

La vancomycine est l'antibiotique recommandé en cas d'épisode initial d'ICD sévère (grade A-I). La fidaxomicine peut être proposée en alternative à la vancomycine (grade B-I), sauf dans les cas d'ICD compliquée. Le métronidazole est vivement déconseillé (grade D-I).

Récidive ou patient à risque de récidive

En cas de récidive ou de patient à risque de récidive, il est recommandé de traiter par la vancomycine ou la fidaxomicine (grade B-I). Le métronidazole peut être proposé en alternative (grade C-I).

Récidives multiples

La fidaxomicine (non étudiée chez les patients multirécidivistes) et la vancomycine sont recommandées avec un niveau de preuve modéré (grade B-II).

En cas de récidives multiples ne répondant pas aux antibiotiques, la transplantation de microbiote fécal est recommandée (grade A-I).

Les autres traitements (probiotiques et immunothérapie passive avec du lactosérum immunitaire) ne sont pas recommandés.

Le Groupe Français de Transplantation Fécale positionne la transplantation dans le traitement des infections récidivantes multiples (> 1 récidive) à *C.Difficile*.¹⁶

La place de ZINPLAVA dans la stratégie thérapeutique

Les deux antibiotiques les plus couramment utilisés dans le traitement des infections à *C. difficile* sont le métronidazole et la vancomycine, par voie orale. Ces deux produits sont efficaces dans la plupart des cas d'ICD, mais près d'un tiers des patients initialement guéris ont un nouvel épisode d'ICD.

La fidaxomicine constitue une alternative en première intention dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*, en raison de son profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui de la vancomycine sur la guérison de l'infection, mais avec un risque de nouvelle ICD plus faible et une meilleure commodité d'emploi que la vancomycine. Cependant, dans les formes cliniques compliquées, l'absence de données d'efficacité et de tolérance limite son utilisation.

ZINPLAVA (en perfusion unique), associé au traitement antibiotique contre l'ICD d'une durée de 10 à 14 jours, est un traitement de 1ère intention pour réduire le risque de nouvelle ICD chez des patients adultes (âge ≥ 18 ans) atteints de diarrhée à *C. difficile*. Son intérêt a été démontré principalement en association à un traitement antibiotique à base de métronidazole et de vancomycine. Il n'y a pas de données robustes démontrant son efficacité en association à la fidaxomicine.

Son utilisation doit être réservée à une population à haut risque de récidives définie comme patients traités par métronidazole ou vancomycine ET ayant au moins une des caractéristiques suivantes : âge ≥ 65 ans, antécédent d'ICD au cours des 6 mois précédents, ICD sévère (score Zar ≥ 2), immunodépression. Cependant, dans les formes cliniques les plus sévères, l'absence de données d'efficacité et de tolérance devrait limiter son utilisation.

¹⁶ Groupe Français de Transplantation Fécale. Site : <http://www.gftf.fr/38+indications.html> [accédé le 16/06/2017]

Par ailleurs, il existe une mise en garde dans le RCP américain sur l'utilisation chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente. Un suivi des événements indésirables cardiaques est nécessaire.

Quel que soit l'épisode d'ICD, la Commission rappelle que les mesures d'hygiène et d'isolement doivent être respectées.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

▮ *Clostridium difficile* est responsable de 15 à 25% des diarrhées post-antibiotiques et de plus de 95% des colites pseudo-membraneuses. C'est la première cause de diarrhées nosocomiales chez l'adulte. Depuis quelques années, l'incidence, la sévérité et la létalité des infections à *C. difficile* augmentent et cette évolution est liée à l'émergence d'une souche particulièrement virulente. La létalité de l'infection à *C. difficile* varie de 0,6 à 1,5%, mais atteint 35 à 50% en cas de colite pseudo-membraneuse.

Les ICD sont caractérisées par un risque de rechute (récidive vraie ou réinfection) dans les deux mois pouvant atteindre 20 à 30%, malgré un traitement antibiotique bien conduit. Parmi les facteurs associés à un risque élevé de récurrence, on retrouve un âge supérieur à 65 ans, poursuite d'un traitement antibiotique autre que l'ICD, comorbidité sévère et insuffisance rénale, plus d'un épisode antérieur d'ICD, utilisation concomitante d'IPP, sévérité de la maladie initiale⁵.

▮ ZINPLAVA entre dans le cadre d'un traitement préventif des récurrences de l'ICD chez des patients adultes (âge ≥ 18 ans) atteints de diarrhée à *C. difficile* et recevant un traitement antibiotique contre l'ICD, à haut risque de récurrence.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Il s'agit d'un traitement de première intention, en association au traitement antibiotique contre l'ICD pendant 10 à 14 jours.

▮ Il n'existe pas d'alternative disposant d'une AMM.

▮ Intérêt de santé publique:

Compte tenu de :

- la gravité des ICD, notamment en cas de complications,
 - de l'augmentation de l'incidence, de la sévérité et de la létalité liée à l'émergence d'une souche particulièrement virulente de *C. difficile*,
 - de la fréquence élevée de nouveaux épisodes d'ICD malgré un traitement antibiotique bien conduit,
 - du besoin médical de disposer de nouvelles approches et outils de traitement et de prévention efficaces, en particulier chez les patients atteints d'infections sévères et/ou à haut risque de récurrences,
 - de la réponse apportée par ZINPLAVA au besoin médical identifié, mais dont l'impact réel tant au niveau individuel que collectif reste à démontrer en pratique, en raison des résultats discordants observés sur la guérison globale,
 - d'un impact potentiel sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins (réduction du nombre d'hospitalisation pour ICD) en réduisant la survenue des nouveaux épisodes d'ICD et le risque de transmission,
- ZINPLAVA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZINPLAVA est **important** dans l'indication de l'AMM, dans une population à haut risque définie comme : patients recevant un traitement antibiotique (métronidazole, vancomycine et fidaxomicine) contre l'infection à *Clostridium difficile* (ICD) 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de l'efficacité démontrée en termes de réduction de l'incidence des nouveaux épisodes d'ICD par rapport au placebo, en association à un traitement antibiotique contre l'ICD à base de métronidazole et de vancomycine dans la majorité des cas ($> 95\%$) ;
- de l'absence de données robustes en association à la fidaxomicine qui a prouvé sa supériorité par rapport à la vancomycine dans la réduction des nouveaux épisodes d'ICD ;
- d'une quantité d'effet modeste (différence absolue de l'ordre de 10% en termes de réduction de l'incidence des nouveaux épisodes d'ICD, avec des résultats discordants entre les études sur la guérison globale¹⁷) ;
- de l'absence de données robustes dans les formes les plus sévères et/ou avec des infections récidivantes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'ICD) ;
- d'un profil de tolérance globalement satisfaisant, avec une réserve relative à l'utilisation chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente ;

la Commission considère que ZINPLAVA apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) en association à un traitement antibiotique contre l'ICD à base de métronidazole et de vancomycine dans la prévention des récurrences d'infection à *C. difficile* chez les adultes à haut risque de récurrences de l'ICD.

010.3 Population cible

La population cible de ZINPLAVA est représentée par les patients adultes atteints d'une infection à *C. difficile* (ICD) prise en charge dans le cadre d'une hospitalisation, dans une population à haut risque définie comme : patients recevant un traitement antibiotique (métronidazole, vancomycine et fidaxomicine) contre l'infection à *Clostridium difficile* (ICD) 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) ou immunodépression.

En France, selon un rapport de l'InVS de 2006, l'incidence des ICD dans les établissements de santé a été estimée entre 0,5 et 3/10 000 jours d'hospitalisation.

L'analyse de la base nationale de données PMSI MCO a permis d'identifier sur l'année 2016, 17 895 séjours d'hospitalisation de plus d'une journée avec un diagnostic d'entérocolite à *C. difficile* (code A047), que ce soit un diagnostic principal, relié ou associé, correspondant à 15 235 patients. Parmi l'ensemble de ces patients, 10 786 avaient un âge ≥ 65 ans (correspondant à 12 697 séjours).

Environ 15% des 15 235 patients avaient déjà été hospitalisés avec ce même diagnostic dans les 18 mois précédents ; il s'agissait le plus fréquemment de patients âgés de 65 ans et plus (75%).

Compte tenu de la faible proportion attendue de patients âgés de moins de 65 ans ayant un antécédent de rechute d'ICD au cours des 6 mois précédents, une ICD sévère (score Zar ≥ 2) ou

¹⁷ Guérison globale ou guérison persistante : patients cliniquement guéris de l'ICD initiale et sans nouvel épisode d'ICD à 12 semaines.

une immunodépression, la population cible de ZINPLAVA pourrait être estimée au maximum à 11 000 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditions de prescription

Compte tenu des caractéristiques du produit, la décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.

L'utilisation de ZINPLAVA doit être évitée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente, en raison du risque d'événement indésirables graves de type insuffisance cardiaque et décès identifiés dans le RCP américain. Un suivi des événements indésirables cardiaques est nécessaire.

► Demandes de données

Compte tenu de la difficile transposabilité des résultats en termes de prévention des récurrences d'infection à *C. difficile* chez les adultes à haut risque de récurrence, et de l'incertitude de l'impact réel individuel et collectif de ZINPLAVA, la Commission recommande qu'un suivi en pratique quotidienne des patients traités par ZINPLAVA soit mis en place afin de documenter ses modalités d'utilisation ainsi que son profil d'efficacité et de tolérance en condition réelles d'utilisation.

Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.

La Commission souhaite être destinataire de ces données de suivi dans un délai maximal de 3 ans.

Contrôle du risque α **➤ MODIFY 1**

Le protocole prévoyait plusieurs comparaisons entre les bras sur le critère de principal (taux de récurrence d'ICD) lors de l'analyse intermédiaire et finale.

Les comparaisons des bras de traitements ont été séparées en deux familles :

- 1^{ère} famille de comparaison (étapes 2 et 3 du tableau 2 ci-dessous) : les deux bras traités par actoxumab ou bezlotoxumab ont chacun été comparés au bras recevant l'association actoxumab/bezlotoxumab.
- 2^e famille de comparaison (étapes 1 et 4 du tableau 2 ci-dessous) : lors de l'étape 1, un test de futilité a été fait pour évaluer si l'association actoxumab/bezlotoxumab était significativement supérieure au placebo sur le critère principal. Lors de l'étape 4, les trois bras actifs ont été chacun comparés au placebo selon une approche séquentielle : les comparaisons bezlotoxumab ou actoxumab en monothérapie *versus* placebo étaient faites si et seulement si la comparaison actoxumab/bezlotoxumab *versus* placebo montrait une différence significative.

Le risque α pour le critère principal du taux de récurrence d'ICD a été strictement contrôlé à un seuil de 0,025 (test unilatéral). Une stratégie basée à la fois sur une répartition du risque alpha et une hiérarchisation a été réalisée pour contrôler strictement ce risque alpha (Tableau 3). Ce risque alpha a été alloué équitablement entre chaque famille de comparaison (0,0125 par famille en test unilatéral).

Tableau 1. Plan d'analyse statistique et stratégie de multiplicité

Analyse	Etape	Finalité	Comparaison	Stratégie de multiplicité	Seuil de significativité pour les comparaisons individuelles (unilatéral)
Intermédiaire	1	Analyse de futilité Pas d'arrêt en cas d'efficacité démontrée Pas d'impact sur le risque α	Acto + Bezlo <i>versus</i> placebo	Pas de consommation du risque α	> 0,5
	2*	Décision pour arrêter les inclusions dans le bras Acto et/ou Bezlo	Acto + Bezlo <i>versus</i> Bezlo Acto + Bezlo <i>versus</i> Acto	Dunnett's & Haybittle-Peto	≤ 0,0001
Finale	3*	Décisions de ne pas inclure le bras Acto et/ou Bezlo dans l'analyse			
	4	Evaluer l'efficacité des bras actifs restants	1. Acto + Bezlo <i>versus</i> placebo 2. Bezlo <i>versus</i> placebo 3. Acto <i>versus</i> placebo**	Séquentiel et Dunnett's & Haybittle-Peto	1. Acto + Bezlo <i>versus</i> placebo <u>Si test 1 positif :</u> 2. ≤ 0,0125 si un seul bras restant, ou ≤ 0,0067 si deux bras restants.

*Les étapes 2 et 3 du plan d'analyse statistique ne consommaient pas de risque alpha de conclure à tort pour les comparaisons Acto + Bezlo *versus* placebo et Bezlo *versus* placebo.

**Le bras actoxumab ayant été arrêté, l'analyse actoxumab *versus* placebo n'a pas été faite, et le seuil de significativité était de 0,0125.

➤ MODIFY 2

Le critère de jugement principal a été analysé pour deux comparaisons : l'association actoxumab/bezlotoxumab *versus* placebo et bezlotoxumab en monothérapie *versus* placebo. Une approche de test séquentiel a été utilisée pour contrôler le risque de première espèce à 0,025 en unilatéral. En premier lieu, le bras recevant l'association actoxumab/bezlotoxumab a été comparé au placebo avec un seuil de significativité unilatéral à 0,025. Si la différence était significative, le bras bezlotoxumab en monothérapie était comparé au placebo avec un seuil de significativité unilatéral également à 0,025. Si la différence entre les bras actoxumab/bezlotoxumab et placebo était non significative, il n'était pas possible de comparer bezlotoxumab *versus* placebo.