

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZINPLAVA (bezlotoxumab), anticorps monoclonal anti-toxine B de *Clostridium difficile*

Progrès thérapeutique mineur dans la prévention des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* chez les adultes à haut risque de récurrences

L'essentiel

- ▶ ZINPLAVA a l'AMM en prévention des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) chez les adultes à haut risque de récurrence d'ICD.
- ▶ Son efficacité a été démontrée en association au métronidazole et à la vancomycine.
- ▶ On ne dispose pas de données d'efficacité robustes, en association à la fidaxomicine, ni dans les formes les plus sévères et/ou avec des infections récurrentes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'ICD). Son profil de tolérance est globalement satisfaisant, avec une réserve relative à l'utilisation chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sous-jacente.
- ▶ La décision thérapeutique doit être prise avec l'aide d'un référent antibiotique.

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. Ils 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 est une alternative, 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 ne permet pas de recommander son utilisation.

■ **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

ZINPLAVA (en perfusion unique), associé au traitement antibiotique (vancomycine, métronidazole ou fidaxomicine) contre l'ICD d'une durée de 10 à 14 jours, est un traitement de 1^e intention pour réduire le risque de nouvelle ICD.

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

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance du bezlotoxumab ont été évaluées dans deux études de phase III, chez des adultes atteints de diarrhée à *C. difficile* et recevant un traitement antibiotique (métronidazole, vancomycine ou fidaxomicine) contre l'ICD d'une durée de 10 à 14 jours.
- Dans chacune des deux études, le pourcentage de récurrences d'ICD à 12 semaines (critère principal) dans la population totale 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%.

- La guérison globale de l'ICD a été comparable entre les deux groupes de traitement (ZINPLAVA versus placebo) dans une étude (60,1% versus 55,2% ; p unilatéral = 0,09) et plus fréquente dans le groupe ZINPLAVA que dans le groupe placebo dans la deuxième étude (66,8% versus 52,1% ; p unilatéral < 0,0001).
- Les résultats des deux études et les analyses complémentaires ont conduit 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.
- Un suivi des effets indésirables cardiaques est nécessaire compte tenu de la réserve relative à son utilisation en cas d'insuffisance cardiaque congestive sous-jacente.
- L'expérience clinique est très limitée chez des patients avec des infections récidivantes multiples (plus d'un antécédent d'épisode d'ICD), insuffisance rénale (créatinémie $\geq 1,5$ mg/dL) et chez les 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. Par ailleurs, il n'existe pas de données sur l'intérêt de l'utilisation répétée de ZINPLAVA en cas de récurrence.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- 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.
- 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
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 19 juillet 2017 (CT-16139) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »