

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: Zinplava (Bezlotoxumab)

Indicazione: ZINPLAVA è indicato per la prevenzione della recidiva dell'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) negli adulti ad alto rischio di recidiva di CDI.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	
Commento: <i>Seppur in assenza di terapie approvate con la specifica indicazione per la prevenzione delle recidive di infezione da Cl. Difficile (CDI), sono in uso nella pratica clinica una serie di approcci terapeutici tra i quali si citano l'uso della vancomicina per os (eventualmente in aggiunta a clistere) sospesa gradualmente (tapered) o in profilassi periodica, l'utilizzo dei probiotici, la fidaxomicina e il trapianto fecale.</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche	

	disponibili.	
Commento: <i>Bezlotoxumab ha dimostrato di ridurre in maniera significativa il tasso di recidive di CDI (percentuale di rCDI pari a 16.5% nel gruppo trattato con bezlotoxumab rispetto al 26.6% nel gruppo placebo con una riduzione percentuale assoluta del 10% e relativa del 38%). Dalle analisi di sottogruppo degli studi clinici emerge come tale effetto si mantenga consistente anche in presenza di fattori di rischio per le recidive e, in particolare, nei soggetti di età >65 anni, nei soggetti con pregressa storia di CDI, in presenza di CDI severa e in soggetti immunocompromessi. Pur riconoscendo che la ricorrenza di CDI possa essere considerata una complicanza invalidante e potenzialmente letale, nella valutazione del valore terapeutico aggiunto, in relazione alla criticità nella definizione dell'end-point, si ritiene che non si possa prescindere anche dalla valutazione dell'end-point secondario di global cure, rispetto al quale l'effetto di bezlotoxumab raggiunge la significatività statistica in uno solo dei due trial registrativi.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE <i>(Vedi tabella GRADE allegata)</i>		
ALTA		
MODERATA		
BASSA		X
MOLTO BASSA		
Commento: <i>La qualità delle evidenze è considerata bassa per le seguenti criticità:</i> - la scelta dell'endpoint primario non risponde appieno alle esigenze cliniche rispetto all'obiettivo dello studio: in particolare considerare come responder i soggetti che non avevano raggiunto la risoluzione clinica al primo episodio potrebbe rappresentare un importante fattore di confondimento - i risultati relativi all'end-point secondario di global cure (o sustained cure) non sono coerenti tra i due studi registrativi; - la validità esterna è limitata dal fatto che sembrerebbe essere stata selezionata una popolazione con malattia lieve/moderata: solo il 28% aveva avuto almeno un episodio precedente di CDI nei 6 mesi precedenti, il 20% dei soggetti arruolati era immunocompromesso e il 16% presentava una CDI severa, definita sulla base dello Zar-score. Quest'ultimo, peraltro, non è universalmente accettato come score di gravità e inoltre nello studio è usato un cut-off di discriminazione (≥ 2) che sembra troppo basso in considerazione anche del fatto che i pazienti erano già in trattamento con SoC per cui alcuni parametri dello Zar-score (in particolare la TC e la conta di WBC potevano essere risultati bassi in ragione del trattamento già iniziato).		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: L'innovatività non può essere riconosciuta in quanto, sebbene il bisogno terapeutico sia riconosciuto importante, il valore terapeutico aggiunto è considerato moderato e la qualità delle prove è considerata bassa.		

Domanda: Bezlotoxumab rispetto a placebo per la prevenzione delle recidive di infezione da CI difficile

Setting: infezione da CI difficile

Bibliografia: Wilcox MH et al. N Engl J Med 2017; 376:305-17

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Bezlotoxumab	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Recidiva di CDI (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												
2 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	non importante	nessuno	129/781 (16.5%)	206/773 (26.6%)	Differenza percentuale - 10 (-14 a -6)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Global cure ["Risposta clinica sostenuta": risoluzione clinica dell'episodio basale e assenza di recidive a 12 settimane] (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												
2 ^a	studi randomizzati	serio ^b	serio ^c	serio ^d	serio ^e	nessuno	496/781 (63.5%)	415/773 (53.7%)	Differenza percentuale 9.7 (4.8 a 14.5)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Initial cure ["Risoluzione clinica": assenza di diarrea a 2 giorni dalla sospensione del trattamento antibiotico SOC assunto per <=16 giorni] (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												
2 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^d	non importante	nessuno	625/781 (80.0%)	621/773 (80.3%)	Differenza percentuale - 0.3 (-4.3 a 3.7)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
rCDI dopo clinical care (follow up: 12 settimane; valutato con: %)												
2 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^d	non importante	nessuno	129/781 (16.5%)	206/773 (26.6%)	Differenza percentuale - 12.2 (-17.1 a -7.4)	-- per 1.000 (da -- a --)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

Explanations

a. Sono stati condotti due studi di fase 3, randomizzati in doppio-cieco (MODIFY I e MODIFY II). Lo studio MODIFY I, che prevedeva anche un braccio di monoterapia con actoxumab, aveva un disegno adattivo che prevedeva un'analisi ad interim in cui uno o entrambi i bracci di trattamento con anticorpo singolo (bezlotoxumab, actoxumab) potevano essere interrotti nel caso in cui fossero risultati significativamente inferiori alla combinazione actoxumab+bezlotoxumab nel ridurre le recidive di CDI.

- b.** Nella definizione dell'end-point primario dello studio i soggetti che non avevano raggiunto la risoluzione clinica al primo episodio non erano valutabili per l'occorrenza della recidiva e sono stati considerati come assenza di recidiva in analisi. Tale criticità potrebbe configurare un rischio di distorsione molto serio, tuttavia nella gradazione si è tenuto conto del fatto che la valutazione del tasso di rCDI nei soggetti che avevano raggiunto una risoluzione clinica del primo episodio era comunque un end-point secondario.
- c.** I risultati in merito all'esito primario (rCDI) sono coerenti tra i due studi registrativi; tuttavia deve essere segnalata una incoerenza nei risultati relativi all'end-point secondario di global cure, tale end-point è considerato rilevante dal punto di vista clinico in ragione della criticità dell'end-point primario.
- d.** Sebbene i criteri di inclusione fossero abbastanza larghi, le caratteristiche basali sembrerebbero indicare la selezione di una popolazione con CDI di grado lieve/moderato: solo il 28% aveva avuto almeno un episodio precedente di CDI nei 6 mesi precedenti, il 20% dei soggetti arruolati era immunocompromesso e il 16% presentava una CDI severa, definita sulla base di uno Zar-score ≥ 2 .
- e.** Gli studi erano potenziati per dimostrare la superiorità del gruppo di trattamento combinato vs placebo e, in caso di successo, per testare la superiorità del gruppo trattato con bezlotoxumab vs placebo. Nella valutazione del global cure, nell'analisi pooled, il primo confronto (con trattamento combinato) non raggiungeva la significatività statistica ($P=0.0851$), inficiando in tal modo l'attendibilità del risultato significativo dimostrato nel braccio con solo bezlotoxumab.