



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Zinplava (bezlotoxumab) we wskazaniu:**

**zapobieganie nawrotom zakażenia  
wywołanego przez *Clostridium difficile*  
u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu  
zakażenia *Clostridium difficile***

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## 1 Spis treści

<b>1</b>	<b>Spis treści</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b>	<b>4</b>
3.1	PRZEDMIOT ANALIZY	4
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	4
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ	4
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI	4
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	4
3.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	4
3.7	PODSUMOWANIE	4
<b>4</b>	<b>PRZEDMIOT ANALIZY</b>	<b>6</b>
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	6
4.2	Dodatkowe informacje	7
<b>5</b>	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b>	<b>7</b>
5.1	Opis stanu klinicznego	7
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD	7
5.3	Technologie alternatywne	9
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA	9
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	10
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia	11
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	12
<b>6.</b>	<b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b>	<b>12</b>
<b>7.</b>	<b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b>	<b>13</b>
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy	13
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych	13
<b>8.</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI</b>	<b>14</b>
<b>9.</b>	<b>SZACOWANIE LYG</b>	<b>16</b>
<b>10.</b>	<b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b>	<b>16</b>
<b>11.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA</b>	<b>18</b>
<b>12.</b>	<b>DODATKOWE INFORMACJE</b>	<b>18</b>
<b>13.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO</b>	<b>19</b>

## 2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CDI</b>	Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RoB 2.0</b>	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
<b>RMST</b>	ang. <i>restricted mean survival time</i>
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

## 3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Zinplava (bezlotoxumab) we wskazaniu: zapobieganie nawrotom zakażenia wywołanego przez *Clostridium difficile* u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu zakażenia *Clostridium difficile*.

### 3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

DALY oszacowano na 40 331,6 (29 034,2 - 53 999,9). Obecnie nie ma zatwierdzonych zabiegów zapobiegania nawrotom CDI. Dostępność bezpiecznych i skutecznych terapii jest niezaspokojoną potrzebą medyczną. Zgodnie z wytycznymi, w zapobieganiu nawrotom stosuje się przeszczepienie mikrobioty jelitowej, który pozostaje metodą eksperymentalną. Bezlotoxumab w wytycznych ACG jest uwzględniony jako inna, dodatkowa strategia profilaktyczna obok terapii wankomycyną. W wytycznych IDSA/SHEA 2021 zaleca się stosowanie bezlotoxumabu łącznie ze standardowo przepisywanymi antybiotykami, u pacjentów z nawracającym epizodem CDI w ciągu ostatnich sześciu miesięcy. Nie odnaleziono alternatywnych opcji finansowanych ze środków publicznych.

### 3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 5543 (4028-12700) pacjentów. Z uwagi na brak danych dot. rocznej liczby pierwszorazowych infekcji nie oszacowano rocznego przyrostu populacji.

### 3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu MODIFY I zastosowanie bezlotoxumabu zmniejszyło odsetek pacjentów z nawrotem CDI o 10,1 p.p. w porównaniu do placebo w połączeniu ze standardem opieki. Był to pierwszorzędowy punkt końcowy, różnica była istotna statystycznie. W zakresie drugorzędowego punktu końcowego "ogólne wyleczenie" ("global cure"), uznanego w EPAR za istotniejszy z klinicznego punktu widzenia, różnica nie była istotna statystycznie.

W badaniu MODIFY II zastosowanie bezlotoxumabu zmniejszyło odsetek pacjentów z nawrotem CDI o 9,9 p.p. w porównaniu do placebo w połączeniu ze standardem opieki. Był to pierwszorzędowy punkt końcowy, różnica była istotna statystycznie. W zakresie drugorzędowego punktu końcowego "ogólne wyleczenie" ("global cure"), uznanego w EPAR za istotniejszy z klinicznego punktu widzenia, różnica wynosiła 14,6 p.p na korzyść interwencji i była istotna statystycznie.

### 3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Badania MODIFY I oraz MODIFY II były wieloośrodkowymi, randomizowanymi badaniami, zarówno z placebo jak i aktywnym komparatorem jako kontrolą. Zastosowano podwójne zaślepienie. Ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.

### 3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Zakwestionowano istotność obserwowanej różnicy między bezlotoxumabem a placebo, biorąc pod uwagę, że reprezentatywność populacji pacjentów pod względem nasilenia CDI i ryzyka nawrotu została uznana za wątpliwą. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania wskazuje, iż mogli oni cierpieć na CDI o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, co kwestionuje możliwość zastosowania/uogólniania wyników badań. Wykazano, że działanie bezlotoxumabu w porównaniu z placebo jest niewielkie lub wręcz zerowe u pacjentów z mniej nasiloną postacią CDI lub z niewielką liczbą/bez czynników ryzyka rozwoju ciężkiej CDI. Zwraca się również uwagę, że wyniki nie przemawiają na korzyść bezlotoxumabu w większych podgrupach wiekowych < 65 lat i mężczyzn. Wyniki skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. ogólnej obserwowanej różnicy w zapobieganiu nawrotom CDI między bezlotoxumabem a placebo, wyniosły około 10%, ale były niższe u pacjentów bez zidentyfikowanych czynników ryzyka.

### 3.7 PODSUMOWANIE

Lek Zinplava został dopuszczony do obrotu dnia 18.01.2017 r. i nie jest finansowany w Polsce. Nie spełnia kryteriów selekcji TLI, nie był oceniany przez AOTMiT.

Badanie MODIFY I było randomizowanym, adaptacyjnym badaniem klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo jednorazowego podania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko toksynie A i B produkowanej przez *C. difficile* w porównaniu z placebo w połączeniu ze standardową antybiotykoterapią.

---

Pierwszorzędowym punktem końcowym był nawrót CDI, do drugorzędowych punktów końcowych należało między innymi: ogólne wyleczenie (ang. global cure) oraz nawrót CDI wśród pacjentów, którzy osiągnęli wyleczenie (ang. clinical cure) pierwotnego zakażenia. Badanie MODIFY II różniło się od badania MODIFY I wydłużeniem okresu obserwacji do 12. miesięcy w celu zebrania danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

W badaniu MODIFY I osiągnięta istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji w zakresie redukcji nawrotów CDI (pierwszorzędowy punkt końcowy) w ramionach bezlotoksumab+aktoksumab vs. placebo, bezlotoksumab vs. placebo, bezlotoksumab+aktoksumabem vs. aktoksumab. Brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie tego punktu końcowego zaobserwowano w ramionach porównujących sam aktoksumab do placebo oraz aktoksumab w połączeniu z bezlotoksumabem do bezlotoksumabu. W zakresie ogólnego wyleczenia (drugorzędowy punkt końcowy) istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji zaobserwowano w ramionach aktoksumab+bezlotoxumab vs. aktoksumab. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ramionach aktoksumab+bezlotoxumab vs. placebo, aktoksumab vs. placebo, bezlotoksumab vs. placebo, aktoksumab+bezlotoxumab vs. bezlotoksumab.

W badaniu MODIFY II w zakresie redukcji nawrotów CDI (pierwszorzędowy punkt końcowy) istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji zaobserwowano w ramionach aktoksumab+bezlotoxumab vs. placebo oraz bezlotoksumab vs. placebo. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ramionach aktoksumab+bezlotoxumab vs. bezlotoksumab. W zakresie ogólnego wyleczenia (drugorzędowy punkt końcowy) istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji zaobserwowano w ramieniu bezlotoksumab vs. placebo. Brak istotnych statystycznie różnic zaobserwowano w ramionach aktoksumab+bezlotoxumab vs. placebo oraz aktoksumab+bezlotoxumab vs. bezlotoksumab.

## 4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Zinplava
Substancja czynna	bezlotoksomab
Kod ATC	J06BB21
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2017-01-18
Zarejestrowane wskazanie	Zapobieganie nawrotom zakażenia wywołanego przez <i>Clostridium difficile</i> u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu zakażenia <i>Clostridium difficile</i> .
Oceniane wskazanie	Zapobieganie nawrotom zakażenia wywołanego przez <i>Clostridium difficile</i> u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu zakażenia <i>Clostridium difficile</i> .
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme BV
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Droga podania	dożylnie
Dawkowanie	Zalecana dawka to 10 mg/kg masy ciała pacjenta w pojedynczym wlewie dożylnym.
Schemat leczenia	Produkt leczniczy Zinplava powinien być podawany w trakcie antybiotykoterapii stosowanej z powodu CDI.
Czas leczenia	terapia jednorazowa
Szczegółowe warunki stosowania	<ul style="list-style-type: none"><li>- Rozcieńczony roztwór do infuzji należy podawać dożylnie w czasie 60 minut, używając sterylnego, niepirogenego filtra o średnicy porów 0,2-5 µm, o małej zdolności wiązania białek, wbudowanego lub dołączonego do zestawu do wlewów. Produkt leczniczy Zinplava nie powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</li><li>- Rozcieńczony roztwór może być podawany we wlewie przez centralny dostęp naczyniowy lub przez cewnik obwodowy.</li><li>- Produktu leczniczego Zinlava nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.</li></ul>
Badania diagnostyczne	Jak poniżej
Badania przy kwalifikacji	Wywiad lekarski potwierdzający przebycie zakażenia wywołanego przez <i>Clostridium difficile</i> oraz uwzględniający czynniki ryzyka nawrotu CDI.
Badania przy monitorowaniu	Nie odnaleziono informacji na temat badań przy monitorowaniu.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Zinplava]

## 4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	NIE
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biopodobny	NIE
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR ]

## 5 OCENA Niezaspokojonej Potrzeby Zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: A04.7

Obszar terapeutyczny: Zakażenia

Opis problemu zdrowotnego:

*Clostridium difficile* jest beztlenową, tworzącą przetrwalniki, bakterią gram-dodatnią, która wytwarza dwie silne toksyny: toksynę A tj. enterotoksynę i toksynę B, która jest przede wszystkim cytotoksyną. Większość, jeśli nie wszystkie, szczepy izolowane od pacjentów z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* infection, CDI) to szczepy toksyny B (+), z których większość również ekspymowała toksynę A. Skierowane na nabłonek jelita toksyny prowadzą do uszkodzenia nabłonka i stanu zapalnego w jelicie.

Zarodniki *C. difficile* mogą utrzymywać się poza organizmem ludzkim na twardych powierzchniach do pięciu miesięcy. Przenoszenie następuje drogą fekalno-oralną. *C. difficile* kolonizuje okrężnicę bez powodowania choroby u około 1% do 3% dorosłych; odsetek ten jest wyższy u pacjentów w intensywnych warunkach opieki. Zakłócenie ochronnej mikroflory okrężnicy powoduje nadmierny wzrost *C. difficile* i produkcję toksyn oraz rozwój choroby.

Do najważniejszych czynników ryzyka zakażenia *C. difficile* należą antybiotykoterapia oraz ekspozycja na bakterię poprzez przyjęcie do szpitala lub ośrodka opieki. Ponadto, do czynników ryzyka nawrotu CDI należą: poprzedni epizod CDI w historii pacjenta oraz pozostawanie, mimo leczenia, w przewodzie pokarmowym chorego przetrwalników (spor) *C. difficile*, starszy wiek, zabiegi operacyjne w obrębie przewodu pokarmowego, żywienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, zmniejszenie wydzielania kwasu żołądkowego (leczenie inhibitorami pompy protonowej – PPI), choroby towarzyszące, w tym nieswoiste choroby zapalne jelit, leczenie immunosupresyjne, choroby przebiegające z niedoborami odporności, zakażenie hiperwirulentnym szczepem *C. difficile* BI/NAP1/027.

### 5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Zinplava stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Biegunki A00-A00.9, A02-A02.0, A02.8-A07, A07.2-A07.4, A08-A08.8, A09, K52.1, Z22.1, Z23.0 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii A04.7. W Polsce w 2019

roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

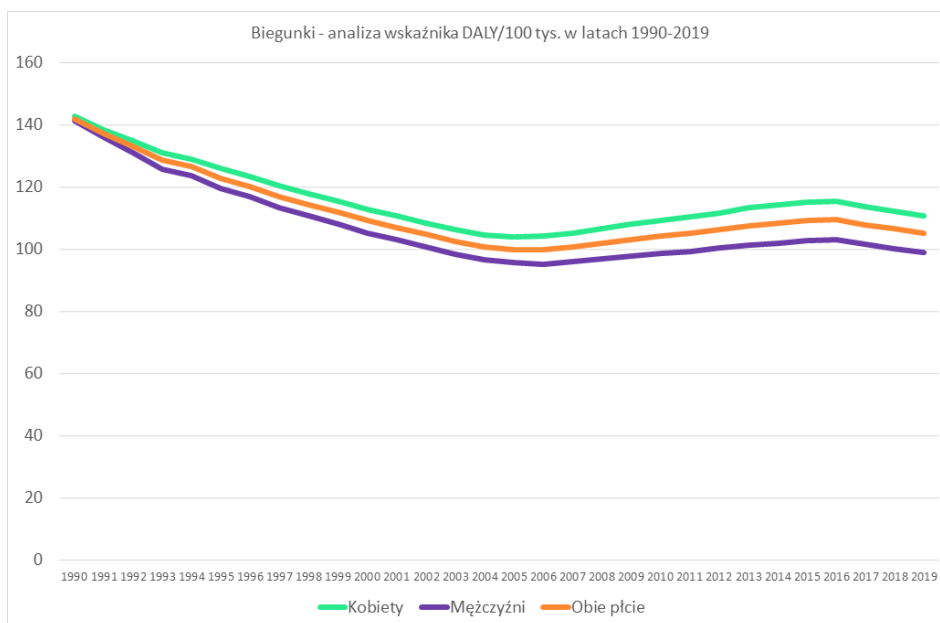
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niepełnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (lata życia skorygowane niepełnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 104,9 (75,5 - 140,5);
  - Kobiety: 110,6 (148,2 - 80,7);
  - Mężczyźni: 98,9 (133,1 - 71,2);

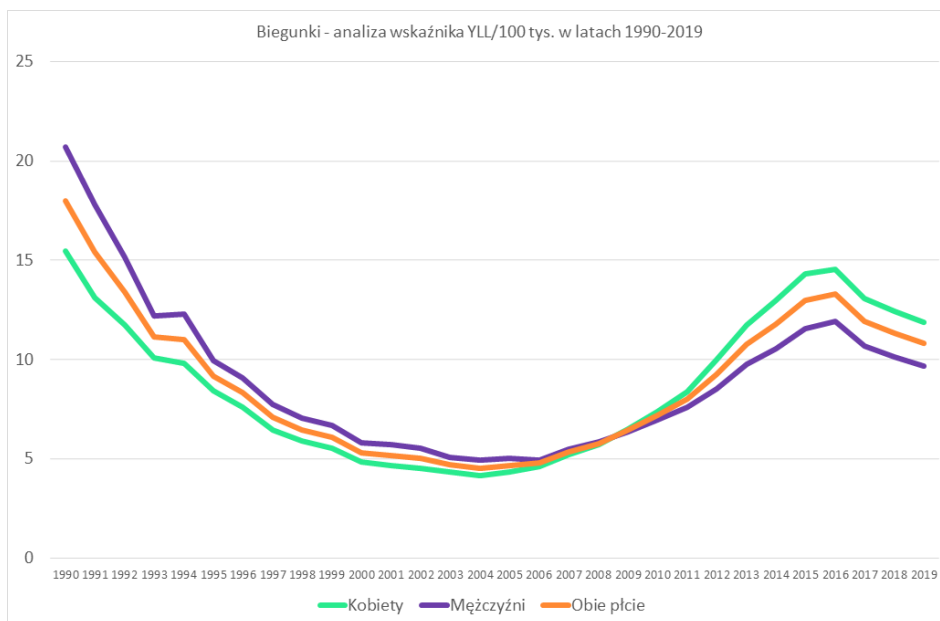
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 10,8 (9,2 - 12,5);
  - Kobiety: 11,8 (14,5 - 9,6);
  - Mężczyźni: 9,7 (11,8 - 7,9);

Wykres trendu dla DALY i YLL:







**Tabela 3 Wagi niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Biegunki	Biegunki, łagodna	pacjent ma biegunkę trzy lub więcej razy dziennie, sporadycznie odczuwa dyskomfort w jamie brzusznej.	0.074 (0.049-0.104)
Biegunki	Biegunki, umiarkowane	pacjent ma biegunkę trzy lub więcej razy dziennie z bolesnymi skurczami brzucha i uczuciem pragnienia.	0.188 (0.125-0.264)
Biegunki	Biegunki, ostre	pacjent ma biegunkę trzy lub więcej razy dziennie z silnymi skurczami brzucha; odczuwa bardzo silne pragnienie oraz nudności i zmęczenie.	0.247 (0.164-0.348)

[<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

**Tabela 4 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z biegunką**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	2 349,3 (2 883,1 - 1 898,4)	1 801,0 (2 193,7 - 1 472,2)	4 150,3 (3 527,2 - 4 810,9)
DALY	21 926,6 (29 377,7 - 15 992,5)	18 405,0 (24 773,6 - 13 253,4)	40 331,6 (29 034,2 - 53 999,9)

[<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

### 5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

#### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Obecne strategie terapii zakażeń *C. difficile* (ang. *Clostridium difficile* infection, CDI) obejmują stosowanie antybiotyków aktywnych w leczeniu tego zakażenia oraz w razie potrzeby opiekę wspomagającą. Ciągłe stosowanie antybiotyków powoduje zaburzenia flory bakteryjnej jelit i sprzyja warunkom do rozwoju *C. difficile*. Wytyczne zalecają stosowanie metronidazolu, wankomycyny i fidaksomycyny w formie doustnej. Jednak tylko wankomycyna i fidaksomycyna mają zatwierdzone przez organy regulacyjne wskazanie do terapii CDI. Strategie leczenia opierają się na wytycznych terapeutycznych stowarzyszeń medycznych. W łagodnych przypadkach CDI

zalecany jest doustny metronidazol jako standard postępowania. W cięższym przebiegu choroby zaleca się doustną wankomycynę lub doustną fidaksumycynę lub metronidazol podany dożylnie w połączeniu z wankomycyną. 15-35% pacjentów doświadcza nawrotu CDI po leczeniu pierwszego epizodu metronidazolem lub wankomycyną. Leczenia nawracających CDI obejmuje powtarzane cykle podania wankomycyny lub metronidazolu, wankomycynę w dawkach zmniejszanych i pulsacyjnych, wankomycynę, a następnie rifaksyminę, fidaksumycynę, immunoglobulinę dożylną oraz leczenie innymi drobnoustrojami, w tym przeszczepem mikrobioty kałowej (Fecal Microbiota for Transplantation, FMT). Leczenie pierwszego nawrotu CDI powtarzaniem cyklem podania metronidazolu lub wankomycyny jest skuteczne tylko u około 50% pacjentów. Leczenie wielokrotnych nawrotów jest szczególnie trudne, głównie z powodu utrzymywania się zarodników w jelitach i niezdolności pacjenta do uzyskania skutecznej odpowiedzi immunologicznej na toksyny *C. difficile*. FMT, chociaż stosowany coraz częściej, pozostaje eksperymentalną opcją leczenia. Obecnie nie ma zatwierdzonych zabiegów zapobiegania nawrotom CDI. Dostępność bezpiecznych i skutecznych terapii jest niezaspokojoną potrzebą medyczną.

Źródło: EPAR Zinplava.

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

Komparator z badania P001: MK-3415A = bezlotoksumab + aktoksumab; MK-3415= aktoksumab; placebo; we wszystkich grupach dodatkowo SoC (antybiotykoterapia).

Komparator z badania P002: MK-3415A = bezlotoksumab + aktoksumab; placebo; we wszystkich grupach dodatkowo SoC (antybiotykoterapia).

Komparator z badania P017, P018: bezlotoksumab + aktoksumab; aktoksumab.

### 5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne ACG wskazują na stosowanie FMT w zapobieganiu nawrotom zakażeń *C. difficile*. Do innych opcji prewencyjnych należy długotrwała terapia doustna wankomycyną oraz podawanie bezlotoksumabu. Odradza się stosowanie probiotyków w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej.

Wytyczne ESCMID/ ESGCD, CDC, IDSA/SHEA 2017 dotyczą postępowania mającego na celu ograniczenie rozprzestrzeniania zakażeń *C. difficile*, takiego jak higiena rąk, dezynfekcja pomieszczeń, izolacja pacjentów z CDI (ang. Clostridium difficile infection).

W wytycznych IDSA/SHEA 2017 zaleca się przeszczepienie mikrobioty kałowej (ang. Fecal Microbiota Transplantation, FMT) u pacjentów z wielokrotnymi nawrotami CDI, u których nie udało się zastosować odpowiedniej antybiotykoterapii. W zaktualizowanej wersji wytycznych IDSA/SHEA (aktualizacja 2021) zaleca się stosowanie bezlotoksumabu łącznie ze standardowo przepisowanymi antybiotykami, u pacjentów z nawracającym epizodem CDI w ciągu ostatnich sześciu miesięcy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

	<b>Organizacja, rok, kraj/zasięg</b> <b>Rekomendowane interwencje</b>
Wytyczna kliniczna 1	Infectious Diseases Society of America/ Society for Healthcare Epidemiology of America; IDSA/SHEA; 2017; Stany Zjednoczone; <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018983/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018983/</a> Wytyczne powstały przed wprowadzeniem do obrotu leku Zinplava. Zwracają uwagę na następujące kwestie: oddzielenie pacjentów od chorych zainfekowanych <i>C. difficile</i> , personel medyczny powinien zakładać rękawiczki przed wejściem do pokoju pacjenta z infekcją <i>C. difficile</i> (Clostridium difficile infection, CDI), pacjenci z podejrzeniem CDI powinni być poddani specjalnym środkom ostrożności, należy kontynuować zachowanie ostrożności po 48 godzinach od ustąpienia biegunki, należy przestrzegać higieny rąk – mycie rąk wodą z mydłem, zaleca się używanie sprzętu jednorazowego, należy dokładnie posprzątać pokój po pacjencie środkiem sporobójczym, należy zminimalizować częstotliwość i czas trwania antybiotykoterapii, powinno się rozważyć ograniczenie stosowania fluorochinolonów, klindamycyny i cefalosporyn (z wyjątkiem chirurgicznej profilaktyki antybiotykowej), należy odstawić niepotrzebnie stosowane inhibitory pompy

	protonowej (IPP), istnieje zbyt mało danych aby zalecić profilaktyczne stosowanie probiotyków. Dodatkowo wytyczne zalecają przeszczepienie mikrobioty kałowej (ang. Fecal Microbiota Transplantation) u pacjentów z wielokrotnymi nawrotami CDI, u których nie udało się zastosować odpowiedniej antybiotykoterapii (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana).
Wytyczna kliniczna 2	Centers for Disease Control and Prevention; CDC; 2019; Stany Zjednoczone; <a href="https://www.cdc.gov/hai/prevent/cdi-prevention-strategies.html">https://www.cdc.gov/hai/prevent/cdi-prevention-strategies.html</a> Wytyczne zalecają szybką izolację pacjentów z CDI w pokojach jednoosobowych z wydzieloną toaletą, należy zachować środki ostrożności dotyczące kontaktu z chorym przez co najmniej 48 godzin po ustąpieniu biegunki lub do czasu trwania hospitalizacji, zaleca się przestrzeganie higieny rąk oraz używanie dedykowanego sprzętu do opieki nad pacjentem (np. mankietów do pomiaru ciśnienia krwi, stetoskopów), należy zalecać pacjentom codzienne kąpiele lub prysznice z mydłem i wodą, zaleca się codzienne sprzątanie pomieszczenia za pomocą środka sporobójczego, należy ocenić stosowność przepisywanych antybiotyków, zwłaszcza fluorochinolonów oraz cefalosporyn III i IV generacji, zaleca się ograniczenia stosowania inhibitorów pompy protonowej oraz blokerów receptora H2.
Wytyczna kliniczna 3	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/ Study Group for C. difficile; ESCMID/ ESGCD; 2018; Europa; <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X18301952#fn1">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X18301952#fn1</a> Nie zaleca się stosowania środków do higieny rąk na bazie alkoholu, należy stosować jednorazowe fartuchy i rękawiczki, pacjenci z podejrzeniem CDI powinni być poddani specjalnym środkom ostrożności, zaleca się codzienne sprzątanie pomieszczenia za pomocą środka sporobójczego, należy ocenić stosowność przepisywanych antybiotyków, zaleca się edukowanie pacjentów i personelu medycznego z zakresu ograniczenia rozprzestrzeniania zakażeń C.difficile.
Wytyczna kliniczna 4	Infectious Diseases Society of America/ Society for Healthcare Epidemiology of America; IDSA/SHEA; 2021; Stany Zjednoczone; <a href="https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab549/6298219">https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab549/6298219</a> W przypadku pacjentów z nawracającym epizodem CDI w ciągu ostatnich sześciu miesięcy wytyczne zalecają stosowanie bezlotoksumabu jako interwencji skojarzonej z antybiotykami standardowo stosowanymi, zamiast samej terapii tymi antybiotykami (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). Dane dotyczące podawania bezlotoksumabu podczas terapii fidaksomycyną są ograniczone. Agencja ds. Żywności i Leków ostrzega, że „u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, bezlotoksumab powinien być stosowany tylko, gdy korzyści przewyższają ryzyko”.
Wytyczna kliniczna 5	American College of Gastroenterology, ACG, 2021, USA, <a href="https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/06000/ACG_Clinical_Guidelines__Prevention,_Diagnosis,.12.aspx">https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/06000/ACG_Clinical_Guidelines__Prevention,_Diagnosis,.12.aspx</a> Probiotyki: -Odradza się stosowanie probiotyków w profilaktyce CDI u chorych leczonych antybiotykami (profilaktyka pierwotna) (zalecenie warunkowe, umiarkowana jakość dowodów). -Odradza się stosowanie probiotyków w profilaktyce nawrotów CDI (profilaktyka wtórna) (silne zalecenie, bardzo niska jakość danych naukowych). Profilaktyka nawrotów: - U pacjentów, u których wystąpił drugi lub kolejny nawrót CDI, stosowanie FMT (fecal microbiota transplantation – przeszczepienie mikrobioty jelitowej) w celu zapobiegania kolejnym nawrotom (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). - FMT podawane w trakcie kolonoskopii (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów) lub w kapsułkach (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów) w leczeniu rCDI; sugeruje się podawanie FMT w lewatywie, jeśli inne metody są niedostępne (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). - Powtórne FMT u pacjentów, u których wystąpił nawrót CDI w ciągu 8 tygodni od pierwszej FMT (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów). Pozostałe strategie profilaktyczne: - U pacjentów z rCDI, którzy nie są kandydatami do FMT, u których doszło do nawrotu choroby po FMT lub którzy wymagają ciągłych lub częstych kursów antybiotyków, można zastosować długotrwałą terapię doustną wankomycyną w celu zapobiegania dalszym nawrotom choroby (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów). - Profilaktyka doustna wankomycyną (OVP) może być rozważana podczas kolejnego systemowego stosowania antybiotyków u pacjentów z CDI w wywiadzie, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu, w celu zapobiegania kolejnym nawrotom (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). - Sugeruje się rozważenie zastosowania bezlotoksumabu (BEZ) w zapobieganiu nawrotom CDI u pacjentów, u których ryzyko nawrotu jest wysokie (zalecenie warunkowe, umiarkowana jakość dowodów). Zaleca się ostrożne stosowanie BEZ u pacjentów z poważnymi współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

Przeszczepienie mikrobioty jelitowej, doustna terapia wankomycyną.

### 5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii.

W zapobieganiu nawrotom stosuje się przeszczepienie mikrobioty jelitowej. Bezlotoksumab w wytycznych ACG jest uwzględniony jako inna, dodatkowa strategia profilaktyczna obok terapii wankomycyną.

W wytycznych IDSA/SHEA 2021 zaleca się stosowanie bezlotoksumabu łącznie ze standardowo przepisywanymi antybiotykami, u pacjentów z nawracającym epizodem CDI w ciągu ostatnich sześciu miesięcy.

### 5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce nie są finansowane technologie we wskazaniu: Zapobieganie nawrotom zakażenia wywołanego przez *Clostridium difficile* u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu zakażenia *Clostridium difficile*.

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

## 6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Wg danych PZH w 2019 r. odnotowano 11310 zakażeń <i>C. difficile</i> , z czego 7864 w grupie pacjentów powyżej 65 r.ż. Ryzyko nawrotu wzrasta wraz z wiekiem (jest także zależne od innych czynników) i wg danych literaturowych waha się od 15 do 65% (15-35% wg źródła 2), 15-30% wg 3), 65% w grupie 65+ wg 4)). Populację docelową oszacowano przy założeniu, że ryzyko pierwszego nawrotu wynosi 35% bez względu na wiek, a ryzyko drugiego nawrotu wynosi 40% (wg 3)). Dolną granicę wielkości populacji oszacowano z uwzględnieniem 30% nawrotów w grupie 65+ oraz 15% w grupie młodszej, a także 40% ryzyka drugiego nawrotu w obu grupach. Górną granicę wyliczono zakładając, że ocenianą technologię stosujemy u wszystkich chorych z grupy 65+ oraz 35% osób młodszych, a ryzyko drugiego nawrotu w obu grupach wynosi 40%.
Populacja docelowa
5543
Zakres min-max
4028 - 12700
Zapadalność
-
Źródła
1) <a href="http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf">http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf</a> , 2) Singh t. i współpr., Updates in Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection, J Clin Med Res. 2019 Jul; 11(7): 465–471, 3) Song J.H., Kim J.S., Recurrent Clostridium difficile Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention, Gut Liver. 2019 Jan; 13(1): 16–24, 4) Reveles K. i współpr., National epidemiology of initial and recurrent Clostridium difficile infection in the Veterans Health Administration from 2003 to 2014, PLOS ONE, December7, 2017, 5)
Podsumowanie
Wielkość populacji docelowej oszacowano na 5543 (4028-12700) pacjentów. Z uwagi na brak danych dot. rocznej liczby pierwszorazowych infekcji nie oszacowano rocznego przyrostu populacji.

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

## 7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### 7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Badanie MODIFY I (RCT):

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niejasne
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania:

Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Nie opisano sposobu zaślepienia oceny wyników – ryzyko w tej domenie oceniono na niejasne.

Badanie MODIFY II (RCT):

**Tabela 8 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niejasne
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	umiarkowane
Inne czynniki	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania:

Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. W przypadku domeny zaślepienie oceny wyników ryzyko oceniono na niejasne, ze względu na brak opisu sposobu zaślepienia oceny wyników.

### 7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego MODIFY I oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego. Wiarygodność badania rejestracyjnego MODIFY II oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego.

## 8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki badań rejestracyjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

<b>Badanie 1</b>		
Nazwa badania	MODIFY I	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT (adaptive design), faza III, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	Bezlotoksumab+actoksumab (10 mg/kg+10 mg/kg, jedno podanie), aktoksumab (10 mg/kg, jedno podanie), placebo (sól fizjologiczna); wszyscy pacjenci otrzymywali SoC (antybiotykoterapia).
	Okres obserwacji	12 tygodni
	Okres leczenia	Podanie jednorazowe; biologiczny okres półtrwania - 19 dni.
	Liczba pacjentów	N=1396 aktoksumab+bezlotoxumab: n=383 aktoksumab: n=232 bezlotoxumab: n=386
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Nawrót CDI wśród pacjentów, którzy osiągnęli wyleczenie ("clinical cure") pierwotnego zakażenia.	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Różnica odsetków
	Opis	1. aktoksumab+bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): -11,7 (-18,6; -4,7), p=0,0006. 2. actoksumab vs. placebo (95% CI): 1,7 (-6,9; 10,7), p=0,6506. 3. bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): -10,8 (-17,7; -3,8), p=0,0013. 4. aktoksumab+bezlotoxumab vs. aktoksumab (95% CI): -13,7 (-22,5; -5,2), p=0,0007. 5. aktoksumab + bezlotoxumab vs. bezlotoxumab (95% CI): -1,0 (-7,7; 5,8), p=0,3906.
	Wyleczenie ("clinical cure") oznacza, że pacjent otrzymywał standardową opiekę (antybiotykoterapię) do 14 dni i nie miał biegunki przez 2 kolejne dni po zakończeniu leczenia pierwotnego epizodu CDI.	
Punkt końcowy 2	Nawrót CDI	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Różnica odsetków
	Opis	1. aktoksumab+bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): -11,6 (-17,4; -5,9), p<0,0001. 2. aktoksumab vs. placebo (95% CI): -1,7 (-8,6; 5,5), p=0,3182. 3. bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): -10,1 (-15,9; -4,3), p=0,0003. 4. aktoksumab+bezlotoxumab vs. aktoksumab (95% CI): -9,9 (-16,9; -3,4), p=0,0013. 5. aktoksumab+bezlotoxumab vs. bezlotoxumab (95% CI): -1,4 (-6,7; 3,9), p=0,2997
	Nawrót CDI zdefiniowano jako rozwinięcie nowego epizodu biegunki (3 lub więcej luźne stolce w czasie 24 godzin lub krótszym) występujące z pozytywnym wynikiem testu na obecność toksogenicznego <i>C. difficile</i> w kale, które nastąpiło po wyleczeniu ("clinical cure") pierwotnego zakażenia. Pacjenci, u których nie wyleczono pierwotnego CDI, nie mogli być uznani za pacjentów z nawrotem zakażenia. Wyleczenie ("clinical cure") oznacza, że pacjent otrzymywał standardową opiekę (antybiotykoterapię) do 14 dni i nie miał biegunki przez 2 kolejne dni po zakończeniu leczenia pierwotnego epizodu CDI.	
Wyleczenie		
Punkt końcowy 1	Ogólne wyleczenie ("global cure")	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Różnica odsetków
	Opis	1. actoxumab+bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): 3,5 (-3,5; 10,4), p=0,1646. 2. actoxumab vs. placebo (95% CI): -8,3 (-16,3; -0,2), p=0,9775. 3. bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): 4,8 (-2,1; 11,7), p=0,0861. 4. actoxumab+bezlotoxumab vs. actoxumab (95% CI): 11,7 (3,5; 19,7), p=0,0025. 5. actoxumab+bezlotoxumab vs. bezlotoxumab (95% CI): -1,4 (-8,3; 5,5), p=0,6532.
	Ogólne wyleczenie ("global cure") zdefiniowano jako wyleczenie pierwotnego CDI i brak nawrotu do 12. tygodnia. Wyleczenie ("clinical cure") oznacza, że pacjent otrzymywał standardową opiekę (antybiotykoterapię) do 14 dni i nie miał biegunki przez 2 kolejne dni po zakończeniu leczenia pierwotnego epizodu CDI.	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	- Standardowa opieka (antybiotykoterapia) mogła różnić się w zależności od ośrodka (badanie międzynarodowe). - Nawrót CDI zdefiniowano jako rozwinięcie nowego epizodu biegunki, mające miejsce po wyleczeniu pierwotnego CDI. Pacjenci, u których nie wyleczono pierwotnego CDI, byli kwalifikowani jako osoby bez nawrotów CDI. Takie podejście nie doszacowuje częstość nawrotów i przeszacowuje efektywność leku.	
Dodatkowe informacje dot.		

Komentarz	<p>Zgodnie z mechanizmem działania, bezlotoxumab może wiązać toksynę tylko przed jej przyłączeniem do receptorów komórkowych. Ponieważ immunoglobuliny w bardzo niewielkim stopniu (jeśli w ogóle) dostają się do światła jelita, aby produkt mógł zadziałać, musi dojść do pewnego uszkodzenia ściany jelita. W związku z tym budzi wątpliwości, dlaczego bardziej istotny punkt końcowy, ogólne wyleczenie ("global cure", który uwzględniał wyleczenie pierwotnego epizodu CDI), nie osiągnął bardziej przekonujących rezultatów. Co więcej, w jednym z badań placebo osiągnęło lepsze wyniki w leczeniu pierwotnego epizodu. Pomimo, że producent nie zadeklarował wskazania "wyleczenie pierwotnego epizodu CDI", to takie działanie leku uznaje się za istotne kliniczne i determinuje miejsce bezlotoxumabu wśród innych opcji terapeutycznych. By odnieść korzyść z leczenia bezlotoxumabem rozpoczętego w trakcie pierwotnego epizodu, pacjent musi najpierw zostać z niego wyleczony. Co więcej, korzyść w postaci zapobiegania nawrotom CDI ograniczona jest do niedługiego okresu po pierwotnym epizodzie ze względu na właściwości produktu - biologiczny okres półtrwania wynoszący 19 dni. [Źródło: EPAR]</p>	
<b>Badanie 2</b>		
Nazwa badania	MODIFY II	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT, faza III, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	aktoksumab+bezlotoxumab (10 mg/kg+10 mg/kg, jedno podanie), placebo (sól fizjologiczna); wszyscy pacjenci otrzymywali SoC (antybiotykoterapia)
	Okres obserwacji	12 tygodni (+ dla ok. 300 pacjentów follow-up do 12. miesiąca)
	Okres leczenia	Podanie jednorazowe
	Liczba pacjentów	N=1163 (w tym u ok. 300 w obserwacji do 12. miesiąca) aktoksumab+bezlotoxumab: n=390 bezlotoxumab: n=395 placebo: n=378
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Nawrót CDI i kolonizacja CD w czasie obserwacji do 12. miesiąca	
	inny	
	Parametr statystyczny inny 1	
Opis	<p>Nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej dla danych z tej części badania (po głównym, 12-tygodniowym okresie). W sumie 3 osoby doświadczyły nawrotu CDI (2 z grupy aktoksumab+bezlotoxumab i 1 z grupy placebo) pomiędzy 9. i 12. miesiącem. Były to osoby, które osiągnęły ogólne wyleczenie ("global cure") w głównym okresie badania. Dodatkowo u 4 osób podejrzewano nawrót CDI (1 z grupy aktoksumab+bezlotoxumab, 1 z grupy bezlotoxumab i 2 z grupy placebo) na podstawie pozytywnego testu na obecność toksogenicznego <i>C. difficile</i> w kale podczas nieplanowanej wizyty, nie zaobserwowano u nich jednak luźnych stolców. Badanie obecności <i>C. difficile</i> w kale zaplanowano na wizytach w miesiącach szóstym, dziewiątym i dwunastym. Status kolonizacji: TAK (%); NIE (%); NIEZNANY (n) (odsetki dla TAK/NIE obliczono bazując na liczbie pacjentów, dla których dostępne są dane): Miesiąc 6: 1. grupa aktoksumab+bezlotoxumab (N=112): TAK 23,6; NIE 76,4; NIEZNANY 23. 2. grupa bezlotoxumab (N=99): TAK 24,4; NIE 75,6; NIEZNANY 17. 3. grupa placebo (N=82): TAK 32,4; NIE 67,6; NIEZNANY 11. Miesiąc 9: 1. grupa aktoksumab+bezlotoxumab (N=112): TAK 18; NIE 82; NIEZNANY 23. 2. grupa bezlotoxumab (N=99): TAK 16,3; NIE 83,8; NIEZNANY 19. 3. grupa placebo (N=82): TAK 18,8; NIE 81,2; NIEZNANY 13. Miesiąc 12: 1. grupa aktoksumab+bezlotoxumab (N=112): TAK 24,7; NIE 75,3; NIEZNANY 23. 2. grupa bezlotoxumab (N=99): TAK 16,9; NIE 83,1; NIEZNANY 22. 3. grupa placebo (N=82): TAK 21,2; NIE 78,8; NIEZNANY 16.</p>	
Punkt końcowy 2	Nawrót CDI	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Różnica odsetków
Opis	<p>1. aktoksumab+bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): -10,7 (-16,4; -5,1), p&lt;0,0001. 2. bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): -9,9 (-15,5; -4,3), p=0,0003. 3. aktoksumab+bezlotoxumab vs. bezlotoxumab (95% CI): -0,8 (-5,9; 4,2), p=0,3718.</p>	
<p>Nawrót CDI zdefiniowano jako rozwinięcie nowego epizodu biegunki (3 lub więcej luźne stolce w czasie 24 godzin lub krótszym) występujące z pozytywnym wynikiem testu na obecność toksogenicznego <i>C. difficile</i> w kale, które nastąpiło po wyleczeniu ("clinical cure") pierwotnego zakażenia. Pacjenci, u których nie wyleczono pierwotnego CDI, nie mogli być uznani za pacjentów z nawrotem zakażenia. Wyleczenie ("clinical cure") oznacza, że pacjent otrzymywał standardową opiekę (antybiotykoterapię) do 14 dni i nie miał biegunki przez 2 kolejne dni po zakończeniu leczenia pierwotnego epizodu CDI.</p>		
Punkt końcowy 3	Nawrót CDI wśród pacjentów, którzy osiągnęli wyleczenie ("clinical cure") pierwotnego zakażenia.	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Różnica odsetków

	Opis	1. aktoksumab+bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): -11,9 (-19,0; -4,7), p=0,0006. 2. bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): -13,7 (-20,4; -6,9), p<0,0001. 3. aktoksumab+bezlotoxumab vs. bezlotoxumab (95% CI): 1,6 (-4,6; 8,0), p=0,6962.
	Wyleczenie ("clinical cure") oznacza, że pacjent otrzymywał standardową opiekę (antybiotykoterapię) do 14 dni i nie miał biegunki przez 2 kolejne dni po zakończeniu leczenia pierwotnego epizodu CDI.	
Wyleczenie		
Punkt końcowy 1	Ogólne wyleczenie ("global cure")	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Różnica odsetków
	Opis	1. aktoksumab+bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): 5,2 (-1,8; 12,2), p=0,0722. 2. bezlotoxumab vs. placebo (95% CI): 14,6 (7,7; 21,4), p<0,0001. 3. aktoksumab+bezlotoxumab vs. bezlotoxumab (95% CI): -9,4 (-16,1; -2,7); p=0,9969.
	Ogólne wyleczenie ("global cure") zdefiniowano jako wyleczenie pierwotnego CDI i brak nawrotu do 12 tygodnia. Wyleczenie ("clinical cure") oznacza, że pacjent otrzymywał standardową opiekę (antybiotykoterapię) do 14 dni i nie miał biegunki przez 2 kolejne dni po zakończeniu leczenia pierwotnego epizodu CDI.	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	- Standardowa opieka (antybiotykoterapia) mogła różnić się w zależności od ośrodka (badanie międzynarodowe). - Nawrót CDI zdefiniowano jako rozwinięcie nowego epizodu biegunki, mające miejsce po wyleczeniu pierwotnego CDI. Pacjenci, u których nie wyleczono pierwotnego CDI, byli kwalifikowani jako osoby bez nawrotów CDI. Takie podejście nie doszacowuje częstość nawrotów i przeszacowuje efektywność leku.	
Podsumowanie siły interwencji		
Komentarz	Zastosowanie bezlotoxumabu zmniejszyło odsetek pacjentów z nawrotem CDI o 9,9 p.p. w porównaniu do placebo w połączeniu ze standardem opieki. Był to pierwszorzędowy punkt końcowy, różnica była istotna statystycznie. W zakresie drugorzędowego punktu końcowego "ogólne wyleczenie" ("global cure"), uznanego w EPAR za istotniejszy z klinicznego punktu widzenia, różnica wynosiła 14,6 p.p na korzyść interwencji i była istotna statystycznie.	

Profil bezpieczeństwa bezlotoxumabu, stosowanego w zapobieganiu nawrotom zakażenia wywołanego przez *Clostridium difficile* u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu zakażenia *Clostridium difficile* oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono poniżej.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących po leczeniu produktem Zinplava (zgłoszonych u  $\geq 4\%$  pacjentów w ciągu pierwszych 4 tygodni po podaniu wlewu dożylnego) należały nudności, biegunka, gorączka i ból głowy. Te działania niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów którym podawano placebo w porównaniu do pacjentów którym podawano produkt leczniczy Zinplava.

W badaniach klinicznych ciężkie działania niepożądane występujące w ciągu 12 tygodni po podaniu wlewu dożylnego zgłoszono u 29% pacjentów leczonych produktem Zinplava i u 33% pacjentów otrzymujących placebo.

Łącznie, u 10% osób z grupy leczonej produktem Zinplava i u 8% osób z grupy otrzymującej placebo w dniu podania wlewu lub dzień później wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane typowe dla wlewu dożylnego. Typowe dla wlewu dożylnego działania niepożądane zgłoszone u  $\geq 0,5\%$  osób otrzymujących produkt leczniczy Zinplava oraz występujące z częstością większą niż w grupie placebo to nudności (3%), zmęczenie (1%), gorączka (1%), zawroty głowy (1%), ból głowy (2%), duszność (1%) i nadciśnienie (1%). Większość pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane typowe dla wlewu dożylnego, zgłosiła działanie o maksymalnym nasileniu uznanym za łagodne (78%) lub umiarkowane (20%), a większość tych działań ustąpiła w ciągu 24 godzin po wystąpieniu.

## 9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

## 10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>



- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii: TAK

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
SMC, 2017, Szkocja <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bezlotoxumab-zinplava-nonsubmission-129317/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bezlotoxumab-zinplava-nonsubmission-129317/</a> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3092/bezlotoxumab_zinplava_non_sub_final_nov_2017_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3092/bezlotoxumab_zinplava_non_sub_final_nov_2017_for_website.pdf</a>	negatywna	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie złożył do SMC wniosku dotyczącego produktu Zinplava we wskazaniu zapobieganie nawrotom zakażenia Clostridium difficile (CDI) u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu CDI, wobec czego Zinplava nie jest zalecana do stosowania w tym wskazaniu.
AWMSG, 2017, Walia <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/bezlotoxumab-zinplava/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/bezlotoxumab-zinplava/</a> <a href="https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-bezlotoxumab-zinplava-3034/">https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-bezlotoxumab-zinplava-3034/</a>	negatywna	W związku z brakiem wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, bezlotoksumab (Zinplava) nie może zostać zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales w celu zapobiegania nawrotom zakażenia Clostridium difficile (CDI) u osób dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu CDI.
G-BA, 2018, Niemcy, <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/3477/">https://www.g-ba.de/beschluesse/3477/</a> <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5233/2018-09-20_AM-RL-XII_Bezlotoxumab_D-353_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5233/2018-09-20_AM-RL-XII_Bezlotoxumab_D-353_TrG.pdf</a>	pozytywna	Wskazano niewielką dodatkową korzyść ze stosowania bezlotoksumabu w zapobieganiu nawrotom zakażenia Clostridium difficile (CDI) u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu CDI.
NCPE, 2017, Irlandia <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/bezlotoxumab-zinplava/">http://www.ncpe.ie/drugs/bezlotoxumab-zinplava/</a>	odstąpiono od oceny	W wyniku szybkiego przeglądu NCPE zaleciło firmie dokonanie pełnej oceny farmakoekonomicznej. Firma nie planuje przedłożenia dokumentacji HTA do NCPE, dlatego nie można udowodnić opłacalności technologii bezlotoksumabu (Zinplava) w zapobieganiu nawrotom zakażenia Clostridium difficile (CDI) u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu CDI.
IQWiG, 2018, Niemcy, <a href="https://www.iqwig.de/projekte/a18-23.html">https://www.iqwig.de/projekte/a18-23.html</a> <a href="https://www.iqwig.de/download/a18-23_bezlotoxumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=184802">https://www.iqwig.de/download/a18-23_bezlotoxumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=184802</a>	pozytywna warunkowa	W ramach wczesnej oceny korzyści stwierdzono niewymierną (co najwyżej znaczącą) dodatkową korzyść bezlotoksumabu w zapobieganiu nawrotom zakażenia Clostridium difficile (CDI) u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA przeprowadza procedurę opiniowania, która może, na podstawie dodatkowych informacji, prowadzić do zmiany oceny korzyści.
HAS SANTE, 2017, Francja <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983535/fr/zinplava-bezlotoxumab-anticorps-monoclonal-anti-toxine-b-de-clostridium-difficile#infoTechnique">https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983535/fr/zinplava-bezlotoxumab-anticorps-monoclonal-anti-toxine-b-de-clostridium-difficile#infoTechnique</a> <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/zinplava_summary_ct16139.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/zinplava_summary_ct16139.pdf</a>	pozytywna	Rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Zinplava jest znacząca we wskazaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w populacji wysokiego ryzyka zdefiniowanego jako: pacjenci otrzymujący leczenie antybiotykami (metronidazol, wankomycyna i fidaksomycyna) przeciwko zakażeniu Clostridium difficile (CDI) oraz z co najmniej jedną z następujących cech: wiek $\geq$ 65 lat, wywiad CDI w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężka postać CDI (wynik Zar $\geq$ 2), immunosupresja. Zinplava zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w połączeniu z antybiotykiem metronidazolowym i wankomycyną przeciwko CDI w zapobieganiu nawrotom infekcji C. difficile u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu CDI. Zalecenie umieszczenia leku Zinplava na liście produktów refundowanych do użytku szpitalnego.

<p>NICE, 2021, Wielka Brytania  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng199">https://www.nice.org.uk/guidance/ng199</a>  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng199/resources/clostridioides-difficile-infection-antimicrobial-prescribing-pdf-66142090546117">https://www.nice.org.uk/guidance/ng199/resources/clostridioides-difficile-infection-antimicrobial-prescribing-pdf-66142090546117</a></p>	<p>negatywna</p>	<p>Nie zaleca się stosowania bezlotoksumabu jako terapii wspomagającej antybiotyki w celu zapobiegania nawrotom zakażenia <i>C. difficile</i>, ponieważ nie jest to opłacalne. Komitet omówił dowody kliniczne, które wykazały, że bezlotoksumab był skuteczniejszy niż placebo w zapobieganiu nawrotom. Przeanalizowano jednak również analizę ekonomiczną i zgodzili się, że dodanie bezlotoksumabu do wankomycyny lub fidaksomycyny nie jest opłacalną opcją (istnieje 0% prawdopodobieństwa, że będzie to opłacalne przy 30 000 funtów na uzyskany rok życia skorygowany o jakość [QALY]).</p>
--	------------------	--

## 11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Zinplava (bezlotoksumab) we wskazaniu: Zapobieganie nawrotom zakażenia wywołanego przez *Clostridium difficile* u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu zakażenia *Clostridium difficile*. zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

Zakwestionowano istotność obserwowanej różnicy między bezlotoksumabem a placebo, biorąc pod uwagę, że reprezentatywność populacji pacjentów pod względem nasilenia CDI i ryzyka nawrotu została uznana za wątpliwą. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania wskazuje, iż mogli oni cierpieć na CDI o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, co kwestionuje możliwość zastosowania/uogólniania wyników badań. Wykazano, że działanie bezlotoksumabu w porównaniu z placebo jest niewielkie lub wręcz zerowe u pacjentów z mniej nasiloną postacią ZCD lub z niewielką liczbą/bez czynników ryzyka rozwoju ciężkiej ZCD. Zwraca się również uwagę, że wyniki nie przemawiają na korzyść bezlotoksumabu w większych podgrupach wiekowych < 65 lat i mężczyzn. Wyniki skuteczności dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. ogólnej obserwowanej różnicy w zapobieganiu nawrotom ZCD między bezlotoksumabem a placebo, wyniosły około 10%, ale były niższe u pacjentów bez zidentyfikowanych czynników ryzyka.

## 12. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Zinplava.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który obejmuje następujące czynności: Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego. Zidentyfikowano 195 przypadków działań niepożądanych, w tym 50 zgonów. Najczęściej występowały: zakażenie *C. difficile* (85), nieefektywność leku (43), niepowodzenie terapii (31), zgony (15), gorączka (14) oraz biegunka (12).

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 125 chorych. Najczęściej odnotowywano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (79) (m.in. brak skuteczności leku (30), niepowodzenie leczenia (16), działania niepożądane (8), zgon (7), gorączka (6), złe samopoczucie (3), ból (3), nawrót choroby (2)); infekcje i infestacje (60) (m.in. zakażenie *C. difficile* (45), zapalenie okrężnicy spowodowane przez *C. difficile* (4), zapalenie spojówek (2), zapalenie płuc (2), infekcja dróg moczowych (2)); zaburzenia ze strony układu pokarmowego (18) (biegunka (11), nudności (3), zaburzenia żołądkowe (2), wymioty (2), itd.).

---

## 13. PIŚMIENNICTWO

**Tabela 10 Źródła danych/Bibliografia**

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zinplava">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zinplava</a>
" <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01241552">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01241552</a> <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513239">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513239</a> "