

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DEFITELIO (défibrotide), antithrombotique

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la maladie veino-occlusive hépatique sévère après transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

L'essentiel

- ▶ DEFITELIO a l'AMM pour le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelée syndrome obstructif sinusoidal (SOS) survenant après transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH).
- ▶ C'est le premier traitement ayant une AMM dans cette indication. Néanmoins, la Commission regrette qu'aucune étude de bon niveau de preuve n'ait été réalisée.

Stratégie thérapeutique

- La prévention de la MVO est essentiellement liée à la réduction de l'intensité du conditionnement par chimiothérapie myélosuppressive réalisée avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Le traitement actuel de la MVO hépatique sévère est limité, en première ligne, à un traitement symptomatique.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

DEFITELIO est un traitement de première intention de la MVO hépatique sévère chez les adultes, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.

Données cliniques

- L'évaluation de l'efficacité du défibrotide repose sur deux études de phase III ayant évalué l'efficacité du défibrotide en termes de pourcentage de rémission complète (RC) de la MVO hépatique sévère 100 jours après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (critère principal). Les résultats de ces études ont été comparés aux données d'efficacité d'une cohorte historique de patients non traités.
Dans une étude, le pourcentage de RC de MVO hépatique sévère 100 jours après transplantation de cellules souches hématopoïétiques a été de 23,5% (24/102 patients) dans le groupe de traitement par défibrotide. Le pourcentage de RC de MVO hépatique sévère 100 jours après transplantation de cellules souches hématopoïétiques a été de 9,4% (3/32 patients) dans le groupe « historique ».
Dans l'autre étude, ce pourcentage a été de 33,8% (23/68 patients) dans le groupe de traitement par défibrotide. Le pourcentage de RC de MVO hépatique sévère 100 jours après transplantation de cellules souches hématopoïétiques a été de 9,4% (3/32 patients) dans le groupe « historique ».
- Ces études présentent plusieurs faiblesses statistiques et méthodologiques, portant notamment sur le nombre de patients inclus dans le groupe « historique » (32 patients) qui a été inférieur au nombre de patients prévu initialement dans le plan d'analyse statistique, mais également la présence de biais potentiels (biais de sélection, de suivi et de mesure) secondaires à une approche non randomisée et ouverte bien que le plan expérimental semble justifié par la rareté de la maladie.
- L'évaluation de la tolérance du défibrotide repose sur les données groupées des quatre études du plan d'investigation clinique. Les événements indésirables de grades 3-4 liés au traitement ont été rapportés chez 15% des patients (63/419), les principaux étant : des hémorragies pulmonaires (5%), hémorragies gastro-intestinales (3%), hémorragies cérébrales (1%) mais également la survenue d'hypotension (3%). Six décès consécutifs à la survenue d'une hémorragie (1%) ont été imputés au traitement.

Conditions de prescription

- Prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* est modéré.
- Au vu des données disponibles qui sont d'un faible niveau de preuve alors qu'il existe des schémas d'études ne nécessitant que peu de patients, en raison de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative, la Commission considère que DEFITELIO, apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la MVO hépatique sévère post-TCSH.
- 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 9 juillet 2014 (CT-13383)
disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** 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 »