



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'AVIS

30 JUIN 2021

défibrotide
DEFITELIO 80 mg/mL, solution concentrée à diluer pour perfusion
Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère post- transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH).

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prévention de la MVO est essentiellement liée à la réduction de l'intensité du conditionnement par chimiothérapie myélosuppressive pré-greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces dernières années l'incidence de survenue de la MVO hépatique a diminué grâce à une modification de la prise en charge : les patients à haut risque sont repérés, les conditionnements d'intensité réduite sont favorisés, des protocoles de chimiothérapie sans cyclophosphamide ont été mis en place, les traitements à base de norethisterone ne sont plus utilisés, l'administration concomitante de médicaments hépatotoxiques est évitée, les patients sont greffés plus tôt, l'état général du patient au moment de la greffe est meilleur.

DEFITELIO (défibratide) est le seul traitement curatif de la MVO hépatique approuvé aux Etats-Unis et en Europe. Les recommandations de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation

(EBMT) préconisent l'utilisation de DEFITELIO (défibrotide) en traitement de la MVO hépatique. Par ailleurs d'autres spécialités sont utilisées hors AMM dans cette indication : facteur activateur du plasminogène recombinant (ACTILYSE), N-acétylcystéine, méthylprednisolone. La création d'un shunt intra-hépatique par voie transjugulaire peut également être réalisée dans certains cas. La Commission avait considéré dans son avis de juillet 2014 que DEFITELIO (défibrotide) est un traitement de première intention de la MVO hépatique sévère chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.

A ce jour, DEFITELIO (défibrotide) ne dispose pas d'AMM en prophylaxie chez l'adulte quel que soit le risque de développer une MVO et chez l'enfant. A noter qu'une étude de phase III, randomisée, en ouvert dont l'objectif était de comparer DEFITELIO (défibrotide) en prophylaxie de la MVO versus soins standard chez des adultes et des enfants à risque élevée et très élevée de développer une MVO a été arrêtée pour raison de futilité après avoir conclu qu'il était peu probable d'atteindre une différence statistiquement significative dans l'analyse finale du critère d'évaluation principal (survie sans MVO à J+30 post-TCSH).

Place du médicament :

DEFITELIO (défibrotide) reste un traitement de première intention de la MVO hépatique sévère chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.

Dans l'étude observationnelle française mise en place à la demande de la Commission suite à l'évaluation du 09 juillet 2014, l'utilisation en dehors du cadre de l'AMM de DEFITELIO (défibrotide) a été identifiée dans 70% des cas, notamment dans la prophylaxie de la MVO. Par conséquent, la Commission rappelle que, dans un souci de bon usage, l'utilisation de DEFITELIO (défibrotide) en prophylaxie de la MVO n'est pas validée par l'AMM et que DEFITELIO (défibrotide) doit être réservé au traitement de la MVO hépatique sévère, conformément à l'indication de l'AMM.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr.