



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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 (défibrotide) 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.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission
Indication concernée	DEFITELIO est indiqué pour le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelée syndrome obstructif sinusoidal (SOS) dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). Il est indiqué chez les adultes et les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.
SMR	Maintien du SMR MODERE
ASMR	Les nouvelles données présentées fondées principalement sur l'analyse finale de l'étude 2006-05 précédemment évaluée par la CT et sur les données observationnelles des registres DEFIFrance et EBMT-PASS ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de DEFITELIO (défibrotide) par la Commission. Par conséquent, DEFITELIO (défibrotide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la MVO hépatique sévère post-TCSH.
ISP	DEFITELIO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
Population cible	La population cible de DEFITELIO (défibrotide) est estimée entre 190 et 327 patients par an.
Recommandations	Pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence, dans son avis initial du 09 juillet 2014, une étude observationnelle de suivi en vie réelle (DEFIFrance) a été mise en place par le laboratoire. L'analyse des résultats intermédiaire de cette étude a mis en évidence une prescription en dehors de l'indication de l'AMM pour plus de deux tiers des patients, notamment en prophylaxie de la maladie veino-occlusive. Face à ce constat d'utilisation en dehors du cadre de l'AMM, 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 post-TCSH, conformément à l'indication de l'AMM.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation de la spécialité DEFITELIO (défibrotide), solution concentrée à diluer pour perfusion, dans le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, suite à la demande de la Commission. A cette occasion, le laboratoire sollicite la réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'intérêt de santé publique (ISP).

Depuis le 18/10/2013, DEFITELIO (défibrotide) bénéficie d'une AMM centralisée sous circonstances exceptionnelles, conditionnée par la mise en place de registres de patients traités avec pour objectif d'évaluer la sécurité à long terme, l'efficacité sur l'état de santé des patients et les schémas d'utilisation du défibrotide lors d'une utilisation en vie réelle.

Pour rappel, dans son avis d'inscription de juillet 2014¹, la Commission avait attribué à DEFITELIO (défibrotide) un service médical rendu modéré (SMR modéré) et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la MVO hépatique sévère post-TCSH.

Cet avis était conditionnel, la Commission devant réévaluer DEFITELIO (défibrotide) sur la base de données de survie et de tolérance (nature, fréquence et sévérité des événements indésirables) obtenues chez tous les patients nouvellement traités.

Pour répondre à la demande de la Commission, une étude post-inscription observationnelle multicentrique a été mise en place sous la forme d'un observatoire national exhaustif des patients traités par DEFITELIO (défibrotide) : le registre DEFIFrance. Les données de ce registre ont été fournies par le laboratoire.

De plus, un suivi national de pharmacovigilance est instauré depuis sa commercialisation. Le Comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM, suite à la présentation des résultats du premier rapport du suivi national de pharmacovigilance de DEFITELIO (défibrotide) par le CRPV a maintenu la nécessité d'un suivi de pharmacovigilance. Lors de la présentation du second rapport par le CRPV, le Comité scientifique permanent surveillance et pharmacovigilance de l'ANSM a décidé de clôturer le suivi national de pharmacovigilance concernant DEFITELIO (défibrotide).

02 INDICATIONS

« DEFITELIO est indiqué pour le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelé syndrome obstructif sinusoidal (SOS) dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). Il est indiqué chez les adultes et les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois. »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

La maladie veino-occlusive (MVO) hépatique ou syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) se définit par une atteinte toxique des cellules endothéliales sinusoidales hépatiques, puis une obstruction non thrombotique des veines hépatiques par épaissement concentrique sous

¹ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 09/07/2014 pour DEFITELIO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13383_DEFITELIO_PIC_INS_Avis3_CT13383.pdf

endothélial fait d'œdème puis de fibrose lâche^{2,3}. Il en résulte un état hypo-fibrinolytique et procoagulant du patient qui semble être le mécanisme physiopathologique principal de cette maladie.

La maladie est essentiellement due à la toxicité du conditionnement par chimiothérapie myélosuppressive en vue de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, touchant 10 à 60% des sujets greffés, selon le protocole de conditionnement. La maladie peut également survenir à la suite d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie.

Elle se caractérise par la survenue, dans les 3 à 4 premières semaines suivant la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), d'un ictère cholestatique, d'une hépatomégalie douloureuse, d'une hypertension portale et d'une rétention hydrosaline se traduisant par une prise de poids, des œdèmes et une ascite. Une insuffisance hépatique se manifestant par une coagulopathie et une encéphalopathie hépatique peut survenir.

Le diagnostic clinique de la MVO hépatique repose principalement sur des critères clinicobiologiques validés et décrits dans la classification proposée par l'EBMT chez l'adulte⁴ et chez l'enfant⁵ (Tableau 1).

Tableau 1 : Critères diagnostiques EBMT chez l'adulte et chez l'enfant

Critères diagnostiques chez l'adulte	Critères diagnostiques chez l'enfant
MVO classique (≤ 21 jours suivants la TCSH) Bilirubinémie ≥ 2 mg/dL et présence de 2 des critères suivants : • Hépatomégalie douloureuse, • Prise de poids > 5% • Ascite MVO tardive (> 21 jours suivants la TCSH) Apparition des signes / symptômes classiques (ci-dessus) après 21 jours OU Preuve histologique de la MVO hépatique OU Présence de ≥ 2 des critères suivants : • Bilirubinémie ≥ 2 mg/dL, • Hépatomégalie douloureuse, • Prise de poids > 5%, • Ascite, ET observation de manifestations de la MVO à l'écho-Doppler.	Pas de limite de délai d'apparition de la MVO Présence de ≥ 2 des critères suivants : • Thrombocytopénie réfractaire aux transfusions et consommation de plaquettes inexpliquée • Prise de poids inexpliquée sur 3 jours consécutifs malgré l'utilisation de diurétiques ou prise de poids >5% par rapport au poids de référence • Hépatomégalie, supérieure aux valeurs pré-greffe (idéalement confirmée à l'imagerie), • Ascite, supérieure aux valeurs pré-greffe (idéalement confirmée à l'imagerie), • Augmentation de la bilirubinémie par rapport à la valeur pré-greffe sur 3 jours consécutifs ou bilirubinémie augmentée ≥2 mg/dL en 72 h

² Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. Eur J Haematol. 2000;64:281-91.

³ Defitelio : EPAR (European public assessment report). 2013.

⁴ Mohty M, Malard F et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51(7):906-12.

⁵ Corbacioglu S, Carreras E et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53(2):138-145.

Le degré de sévérité de la MVO hépatique repose principalement sur des critères biologiques décrits dans la classification proposée par l'EBMT chez l'adulte et chez l'enfant. Il y a 4 grades de sévérité : léger, modéré, sévère et très sévère (Tableau 2 chez l'adulte et Tableau 3 chez l'enfant).

Tableau 2 : Critères de gravité de la MVO hépatique chez l'adulte

Critères \ Grades de sévérité	Léger*	Modéré*	Sévère	Très sévère/DMV**
Règles d'utilisation du tableau	Si ≥ 2 critères dans un grade, le patient appartient à ce grade			≥ 2 critères ou DMV
	Si ≥ 2 critères dans 2 grades distincts → classer dans le grade le plus sévère * Si ≥ 2 facteurs de risque associés à la MVO → basculer dans le grade supérieur			
Délai entre les premiers signes et le diagnostic de MVO***	> 7 jours	5-7 jours	≤ 4 jours	À tout moment
Bilirubinémie (mg/dL) Bilirubinémie (μmol/L)	≥ 2 et < 3 ≥ 34 et < 51	≥ 3 et < 5 ≥ 51 et < 85	≥ 5 et < 8 ≥ 85 et < 136	≥ 8 ≥ 136
Cinétique de la bilirubinémie			Taux doublé dans les 48h	
Transaminases	≤ 2N	> 2N et ≤ 5N	> 5N et ≤ 8N	> 8N
Prise de poids	< 5 %	≥ 5 % et < 10 % Grade modéré si pas d'autres critères en grade sévère	Grade sévère par défaut	≥ 10 %
Fonction rénale	< 1,2 x le taux initial à J0 de la greffe	≥ 1,2 et < 1,5 x le taux initial à J0 de la greffe	≥ 1,5 et < 2 x le taux initial à J0 de la greffe	≥ 2 x le taux initial à J0 de la greffe ou autres signes de DMV

** Les patients présentant une défaillance multiviscérale doivent être classés dans le grade très sévère.

*** Durée entre la date à laquelle les premiers signes/symptômes de la MVO sont apparus (date déterminée rétrospectivement) et la date à laquelle les symptômes remplissaient pleinement les critères de diagnostic.

Tableau 3 : Critères de gravité de la MVO hépatique chez l'enfant

Critères* \ Grades (CTCAE)	Léger (1)	Modéré (2)	Sévère (3)	Très sévère (DMV) (4)
Bilan hépatique* (ALAT, ASAT, GLDH)	≤ 2 x normal	> 2 et ≤ 5 x normal	> 5	
Thrombopénie réfractaire #	< 3 jours	3-7 jours	> 7 jours	
Bilirubinémie (mg/dL) #† Bilirubinémie (μmol/L)	< 2 < 34		≥ 2 ≥ 34	
Ascite #	Minimale	Modérée	Paracentèse (drainage externe)	
Cinétique de la bilirubinémie				Taux doublé dans les 48h
Coagulation	Normale	Normale	Troubles de la coagulation	Troubles de la coagulation (traitement par facteur de coagulation)
Fonction rénale (DFG mL/min)	89-60	59-30	29-15	< 15 (insuffisance rénale)
Fonction pulmonaire (oxygénothérapie)	< 2 L/min	> 2 L/min	Ventilation artificielle (y compris PPC)	
Système Nerveux Central	Normal	Normal	Normal	Survenue d'une nouvelle déficience cognitive

* Si les patients remplissent des critères dans différents grades, ils doivent être classés dans le grade le plus sévère.

* Les cinétiques d'évolution des symptômes cumulés sur 48 heures sont prédictives d'une maladie sévère.

La présence d'au moins 2 de ces critères dans le grade « sévère » doit conduire à une classification dans le grade « Très sévère » (grade 4 CTCAE).

† À l'exclusion d'une hyperbilirubinémie pré-existante due à la maladie primaire

Dès les premiers signes, l'évolution peut être spontanément résolutive ou d'évolution grave et très rapide vers le décès.

La MVO hépatique très sévère est définie par la défaillance multiviscérale (DMV) ; avec en général une insuffisance rénale aiguë (patient dialysé ou créatinémie doublée) ou pulmonaire (patient ayant recours à la ventilation ou à l'oxygénothérapie, avec une saturation en oxygène < 90% à l'air ambiant), ou encore d'une encéphalopathie. Les cas sévères de la maladie sont de mauvais pronostic, avec une mortalité élevée (jusqu'à 90%). Les facteurs majeurs de mauvais pronostic sont l'augmentation du poids et de la bilirubinémie⁶.

► **Prise en charge⁷**

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 (défibrotide) 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)⁸ 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.

► **Conclusion sur la couverture du besoin médical**

Le besoin médical pour cette complication est non couvert.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à DEFITELIO (défibrotide) ayant une AMM dans cette indication.

Certaines spécialités sont utilisées hors AMM : Facteur activateur du plasminogène recombinant (ACTILYSE), N-acétylcystéine, méthylprednisolone, remplacement de l'antithrombine III (ATIII) et ATIII administrés en association avec l'héparine / facteur activateur du plasminogène.

⁶ Bearman SI, Anderson GL, Mori M, et al. Venooclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. J Clin Oncol. 1993;11:1729-36

⁷ Richardson PG, Carreras E, Iacobelli M, Nejadnik B. The use of defibrotide in blood and marrow transplantation. Blood Adv. 2018;2(12):1495-1509

⁸ Mohty M, Malard F, Abecassis M et al. Sinusoidal obstruction syndrome/ veno-occlusive disease: current situation and perspectives – a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2015 ; 50(6) :781–789

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La création d'un shunt intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS) peut également être réalisée dans certains cas.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

■ AMM

La spécialité DEFITELIO (défibrotide) dispose d'une AMM aux USA avec un libellé restreint : DEFITELIO est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de maladie veino-occlusive hépatique (MVO), également appelée syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), avec dysfonctionnement rénal ou pulmonaire suite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

■ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	« traitement de la MVO sévère lorsqu'elle survient après une greffe de cellules souches. »
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Non (pas d'entente sur la fixation du prix)	-
Espagne	Non (pas de demande)	-
Italie	Oui	AMM
Bulgarie	Non (pas de demande)	-
Croatie	Non (pas de demande)	-
Chypre	Non (pas de demande)	-
République Tchèque	Non (pas de demande)	-
Danemark	Oui	-
Estonie	Non (pas de demande)	-
Finlande	Oui	-
Hongrie	Non (pas de demande)	-
Irlande	Oui	-
Lettonie	Non (pas de demande)	-
Lituanie	Non (pas de demande)	-
Luxembourg	Non (pas de demande)	-
Malte	Non (pas de demande)	-
Pologne	Non (pas de demande)	-
Portugal	Non (pas de demande)	-
Roumanie	Non (pas de demande)	-
Slovaquie	Non (pas de demande)	-
Slovénie	Non (pas de demande)	-
Suède	Oui	-

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	09 juillet 2014 (Inscription collectivités)
Indication	« DEFITELIO est indiqué pour le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelée syndrome obstructif sinusoidal (SOS) dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH).

	Il est indiqué chez les adultes et les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois. »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par DEFITELIO est modéré.
Place dans la stratégie thérapeutique	Le défibrotide (DEFITELIO) est un traitement de première intention en cas de MVO hépatique diagnostiquée comme sévère chez les adultes, les adolescents, les enfants, et les nourrissons âgés de plus d'un mois.
ASMR (libellé)	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
ISP	Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DEFITELIO dans cette indication.
Etudes demandées	La Commission réévaluera DEFITELIO dans un délai maximal de 3 ans sur la base de données de survie et de tolérance (nature, fréquence et sévérité des événements indésirables) obtenues chez tous les patients nouvellement traités. Ces données seront fournies par le laboratoire

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats des études suivantes :

- résultats finaux de l'étude 2006-05 dont les résultats intermédiaires ont été précédemment évalués par la CT. Il s'agit d'une étude non comparative, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de DEFITELIO (défibrotide) chez des patients présentant une MVO hépatique sévère.

- résultats intermédiaires du registre post-inscription DEFIFRANCE. Il s'agit d'une étude post-inscription, observationnelle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la survie, la sécurité d'emploi et le devenir des patients atteints d'une MVO hépatique sévère post-TCSH et traités par DEFITELIO (défibrotide).

- résultats de l'étude européenne de tolérance EBMT-PASS. Il s'agit d'une étude européenne observationnelle, multicentrique sollicitée dans le cadre de l'octroi de l'AMM sous circonstances exceptionnelles. Son objectif était d'évaluer l'incidence des événements indésirables graves d'intérêt (incluant les décès) et d'évaluer l'efficacité chez les patients atteints de MVO hépatique sévère post-TCSH et traités par DEFITELIO (défibrotide).

Le laboratoire a également fourni les rapports du CRPV de Lyon dont l'objectif était de présenter les données de pharmacovigilance disponibles au niveau national et international depuis l'obtention d'AMM de DEFITELIO (défibrotide) en octobre 2013 dans le cadre d'une enquête nationale de pharmacovigilance.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la CT dans son avis du 09/07/2014

L'évaluation de l'efficacité de DEFITELIO (défibrotide) reposait sur deux études :

- l'étude 2005-01 : étude de phase III, qui a évalué l'efficacité du défibrotide en termes de pourcentage de rémission complète (RC) de la MVO (maladie veino-occlusive) hépatique sévère à J+100 post-TCSH. Les résultats de cette étude ont été comparés aux données d'efficacité d'une cohorte historique de patients non traités.
- l'étude 2006-05 (résultats intermédiaires) : qui a évalué l'efficacité du défibrotide en termes de pourcentage de rémission complète (RC) à J+100 post-TCSH chez des patients présentant une MVO hépatique sévère et extraits (patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude 2005-01) au sein de la population ITT de cette étude. Ces résultats ont été comparés aux données d'efficacité de la cohorte historique de patients non traités (n=32).

Sur le critère de jugement principal :

- **dans l'étude 2005-01**, le pourcentage de rémission complète (RC) de MVO hépatique sévère à J+100 post-TCSH a été de 23,5% (24/102 patients) dans le groupe de traitement par défibrotide. Le pourcentage de rémission complète (RC) de MVO hépatique sévère à J+100 post-TCSH a été de 9,4% (3/32 patients) dans le groupe historique. La différence ajustée entre les deux groupes a été de 17,3%, (IC_{99,1%} = [-0,9 ; 35,6], p=0,0131).

- **dans l'étude 2006-05**, le pourcentage de rémission complète (RC) de MVO hépatique sévère à J+100 post-TCSH a été de 33,8% (23/68 patients) dans la population extraite (population répondant aux mêmes critères d'inclusion/non-inclusion que ceux définis dans l'étude 2005-01). La différence ajustée entre le groupe traité et la cohorte historique 2005-01 a été de 21,3% (IC_{95%} = [6,0;36,6], p=0,0064).

La Commission avait souligné que ces études présentaient plusieurs faiblesses statistiques et méthodologiques, notamment 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, biais de suivi, et biais de mesure) secondaires à une approche non randomisée et ouverte bien que le plan expérimental semble justifié par la rareté de la maladie. En conséquence, la Commission avait considéré que le niveau de preuve des résultats est faible et ne permet pas une quantification précise et fiable de l'effet du traitement. La Commission regrettait qu'aucune étude de bon niveau de preuve n'ait été réalisée. Considérant le grand nombre de patients inclus notamment dans l'ATU et les méthodes existantes, il aurait pu être réalisé une étude avec un nombre limité de patients tout en maintenant un bon niveau de preuve.

8.1.2 Nouvelles données : résultats finaux de l'étude 2006-05 non comparative

Méthode

Il s'agit des résultats finaux de l'étude 2006-05, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de DEFITELIO (défibrotide) chez des patients ayant une MVO hépatique sévère. **Il est important de noter qu'un amendement au protocole soumis au cours de l'étude et a permis d'inclure également les patients présentant une MVO hépatique quel que soit son degré de gravité.**

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de DEFITELIO (défibrotide) chez des patients atteints de MVO hépatique post-TCSH ou post-chimiothérapie, avec ou sans défaillance multiviscérale (DMV).

Les patients présentant les deux critères cliniques suivants étaient inclus :

- diagnostic clinique de MVO hépatique, définie selon les critères diagnostiques de Baltimore, par la présence d'un ictère (bilirubinémie ≥ 2 mg/dl) et d'au moins 2 des critères cliniques suivants avant J+35 post-TCSH :

- Ascite,
- Prise de poids > 5 % comparativement au poids mesuré à l'inclusion du patient,
- Hépatomégalie,

Si un patient ne répondait pas aux 3 critères cités ci-dessus, mais présentait des résultats de biopsie prouvant le diagnostic de MVO hépatique, ce dernier était éligible à l'étude, si les critères cliniques étaient cohérents avec ce diagnostic.

- diagnostic clinique de MVO hépatique sévère, définie comme une MVO hépatique associée à une DMV avant 45 jours post-TCSH répondant au moins à un des critères suivants :

- Insuffisance rénale (créatinémie ≥ 3 fois la valeur à l'inclusion du patient, clairance de la créatinine ou DFG ≤ 40 % de la valeur initiale ou patient sous dialyse de façon chronique)
- Insuffisance respiratoire (saturation en oxygène ≤ 90 % à l'air ambiant, ou recours à une ventilation / une oxygénothérapie nécessaire).

Les patients présentant un des critères d'exclusion suivants n'étaient pas inclus dans cette étude :

- Prise de médicament élevant le risque hémorragique (héparine ou autres anticoagulants administrés dans les 12 heures précédant l'administration de défibrotide),
- Hémorragie aiguë cliniquement significative non contrôlée,

- Instabilité hémodynamique, définie par la nécessité d'administrer plusieurs vasopresseurs ou l'incapacité de maintenir une pression artérielle moyenne avec un seul vasopresseur.

Le critère de jugement principal dans l'analyse finale était le taux de survie à 100 jours post-TCSH ou post-initiation de la chimiothérapie et les critères secondaires étaient la fréquence et sévérité des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG), ainsi que leur lien avec le traitement étudié, les arrêts de traitement liés à un EI, et les décès.

Les résultats ont été analysés dans la population ITT, définie par l'ensemble des patients transplantés, ayant reçu au moins une dose de défibrotide et répondant aux critères d'inclusion/non-inclusion (n= 1000) et dans la population post hoc (n= 573) définie par les patients de la population ITT post-TCSH pour lesquels la date d'initiation du traitement par défibrotide était connue.

Résultats population ITT

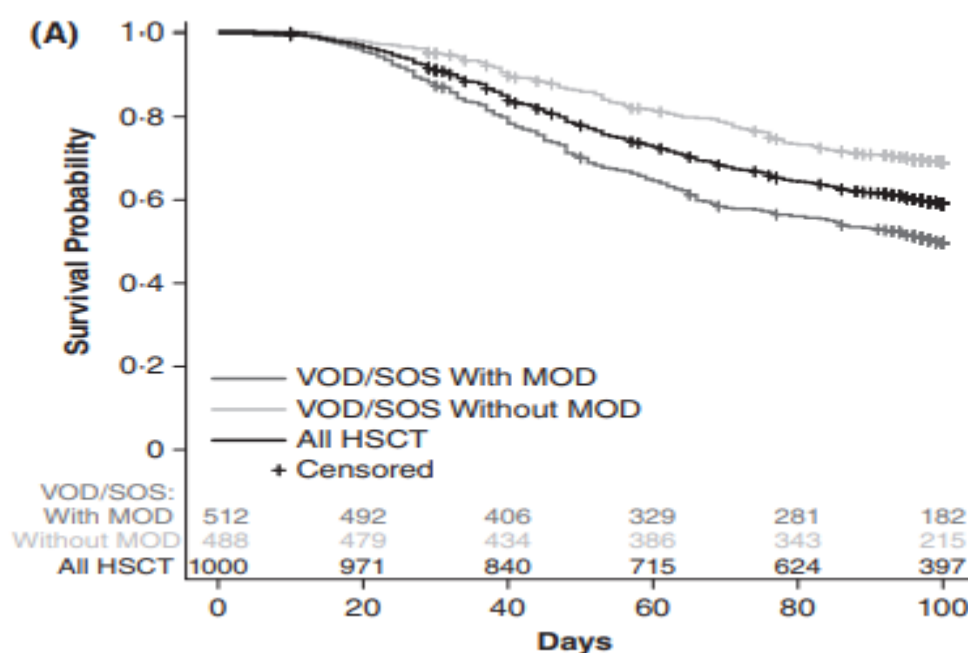
Au total, 1206 patients ont été recrutés dans 101 centres aux États-Unis et 1000 patients ont été inclus dans l'analyse ITT. Parmi ces patients, 570 (57,0 %) étaient des patients pédiatriques (≤ 16 ans) dont 28,2 % étaient des nourrissons (0-23 mois), 52,5 % étaient des enfants (2-11 ans) et 19,3 % étaient des adolescents (12-16 ans). L'âge moyen était de $20,02 \pm 19,59$ ans.

La majorité des patients transplantés qui ont développé une MVO avait bénéficié d'une allogreffe (84,3 %) et les diagnostics primaires les plus fréquents dans ce groupe étaient la LAM (30,8 %) et la LAL (23,8 %). Les patients ayant reçu une autogreffe appartenaient principalement à la population pédiatrique (81,9 %, âge médian de 4 ans) et 81,1% d'entre eux présentaient un diagnostic primaire de neuroblastome.

Le taux de survie à 100 jours dans la population post-TCSH ayant développé une MVO (n= 1000) a été de 58,9 % (IC_{95%} [55,7 ; 61,9]). Les patients présentant une DMV (n= 512) ont eu un taux de survie de 49,5 %, (IC_{95%} [45,0 ; 53,8]) et les patients sans DMV (n= 488) un taux de survie de 68,9 %, (IC_{95%} [64,5 ; 72,9]). Le taux de survie à 100 jours a été de 67,9 % (IC_{95%} [63,8 ; 71,6]) dans la population pédiatrique et de 47,1 % (IC_{95%} [42,3 ; 51,8]) dans la population de patients adultes.

La figure 1 représente le taux de survie à 100 jours dans la population post-TCSH ayant développé une MVO en distinguant les patients avec ou sans défaillance multiviscérale.

Figure 1 : Taux de survie à 100 jours post-TCSH chez les patients avec ou sans défaillance multiviscérale (population ITT post-TCSH)



Résultats population post-hoc

Au total, 573 patients ont été inclus dans l'analyse post-hoc. Parmi ces patients, 319 (55,7 %) étaient pédiatriques (≤ 16 ans) dont 28,8 % étaient des nourrissons (0-23 mois), 49,8 % étaient des enfants (2-11 ans) et 21,3 % étaient des adolescents (12-16 ans).

La majorité des patients transplantés qui ont développé une MVO avait bénéficié d'une allogreffe (87,8 %) et les diagnostics primaires les plus fréquents dans ce groupe étaient la LAM (28,9 %) et la LAL (20,7 %).

Dans l'ensemble de la population post hoc, les taux de survie à 100 jours sont présentés en fonction de l'initiation du traitement :

- de 53,5 % chez les patients ayant initié le traitement par DEFITELIO (défibrotide) ≤ 1 jour après le diagnostic à 45,5 % chez ceux ayant initiés le traitement > 1 jours après le diagnostic,
- 55,7 % chez les patients ayant initié le traitement par DEFITELIO (défibrotide) ≤ 2 jours après le diagnostic à 35,1 % chez ceux ayant initié le traitement > 2 jours après le diagnostic.

Dans le sous-groupe de la population post hoc avec DMV, les taux de survie à 100 jours sont présentés en fonction de l'initiation du traitement :

- 50,2 % chez les patients ayant initié le traitement par DEFITELIO (défibrotide) ≤ 1 jour après le diagnostic à 38,4 % chez ceux ayant initiés le traitement > 1 jours après le diagnostic,
- 52,2 % chez les patients ayant initié le traitement par DEFITELIO (défibrotide) ≤ 2 jours après le diagnostic à 27,6 % chez ceux ayant initié le traitement > 2 jours après le diagnostic.

08.2 Tolérance

8.2.1 Rappel des données déjà évaluées par la CT dans son avis du 09/07/2014

L'évaluation de la tolérance du défibrotide reposait principalement sur les données groupées des quatre études du plan d'investigation clinique du défibrotide (études de phase III 2005-01 et 2006-05, étude de phase II 99-118, l'étude de prophylaxie de phase III 2004-000592-33), à savoir 419 patients ayant reçu au moins une dose de défibrotide à la dose de 25mg/kg, dans le cadre d'une MVO hépatique (quel que soit le degré de sévérité).

Les principaux événements indésirables liés au traitement ont été : hémorragies gastro-intestinales (4 %), hémorragies pulmonaires (4 %), épistaxis (4 %) et hypotension (5 %). Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 24 % (102/419). Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable liés au traitement a été de 11 % (44/419). Des événements indésirables de grades 3-4 ont été rapportés chez 59 % des patients (247/419). Les principaux ont été : hypotension (16 %), insuffisance rénale (11 %), insuffisance respiratoire (8 %), évolution de la maladie veino-occlusive hépatique (6 %).

Des événements indésirables de grades 3-4 liés au traitement ont été rapportés chez 15 % des patients (63/419). Les principaux ont été les hémorragies : hémorragies pulmonaires (3,0 %), hémorragies des alvéoles pulmonaires (2,0 %), hémorragies gastro-intestinales (3,0 %), hémorragies cérébrales (1,0 %), mais également la survenue d'hypotension (3,0 %).

Enfin, le pourcentage de décès signalés au cours de ces études a été de 43 % (180/419). Six décès consécutifs à la survenue d'une hémorragie (1 %) ont été imputés au traitement.

8.2.2 Nouvelles données : résultats finaux de l'étude 2006-05 non comparative

Un total de 1206 patients a été recruté dans 101 centres aux États-Unis. L'analyse a porté sur 1000 patients de la population de tolérance traités par TCSH et qui ont reçu DEFITELIO (défibrotide).

La majorité des patients avaient un âge ≤ 16 ans (57,0 %) au moment où ils ont reçu une TCSH. La plupart des patients pédiatriques (≤ 16 ans) dans la population de tolérance étaient des enfants (2 à 11 ans) (52,5 %) au moment où ils ont reçu une TCSH.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 77,9 % des patients adultes et chez 65,6 % des patients pédiatriques. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 59,5 % des patients adultes et chez 49,3 % des patients pédiatriques. Les principaux événements indésirables rapportés ont été les défaillances multiviscérales (12,2 %) et l'hypotension (11,4 %).

Un total de 210 patients (21,0 %) a présenté des événements indésirables considérés comme relié au traitement par DEFITELIO (défibrotide) ; ces EI ont entraîné le décès chez 28 patients (2,8%) et l'arrêt du traitement chez 124 patients (12,4%). Les principaux événements indésirables liés au traitement ont été : les hémorragies pulmonaires (4,6 %), les hémorragies gastro-intestinales (3,0 %), l'épistaxis (2,3 %) et l'hypotension (2,0 %).

8.2.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Rapports du CRPV concernant l'enquête nationale de PV de DEFITELIO

DEFITELIO fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) européen depuis l'obtention de son AMM. Le PGR national, comprend un suivi national de pharmacovigilance placé sous la responsabilité du CRPV de Lyon. Deux rapports sont disponibles et couvrent la période du 18/10/2013 au 16/06/2019. L'objectif de ces rapports est de présenter les données de pharmacovigilance disponibles au niveau national et dans le monde depuis l'obtention d'AMM de DEFITELIO. Ces rapports contiennent l'ensemble des cas France issus de la BNPV et de la base du laboratoire sur la période du rapport. La pharmacovigilance mondiale a été revue au travers des données du PBRER et d'une analyse de la base Vigilyze. Ces données ont été complétées par une analyse de la littérature et du rapport intermédiaire du registre DEFIFRANCE.

Dans le 1^{er} rapport (couvrant la période du 18/10/2013 au 28/02/2018), le CRPV concluait : « Au niveau mondial, la répartition des EI est sensiblement identique. En l'absence d'information quant à leur cause ou même leur date, il n'est pas possible de conclure sur les cas de décès qui surviennent dans une population très fragile et peuvent être le reflet de l'évolution de la maladie. Les autres EI sont déjà listés dans le RCP du médicament. »

Dans ce 1^{er} rapport du CRPV, il était proposé de poursuivre le suivi en modifiant certaines conditions :

- documentation plus complète des observations issues des observatoires, en particulier s'agissant des cas de décès
- analyse intermédiaire des données de DEFIFrance avec un focus sur les données incomplètes par rapport aux données qu'il est prévu de collecter dans le protocole et les EI survenant sous traitement par défibrotide et jusqu'à 30 jours après son arrêt
- évolution des cas signalés en tant qu'utilisation hors AMM, de la même façon que les utilisations dans l'AMM notamment en ce qui concerne la survenue ou non d'une MVO dans les utilisations en prophylaxie et les éventuels EI.

Le 2^{ème} rapport du CRPV (couvrant la période du 01/03/2018 au 16/06/2019) proposait de clore le suivi en raison de l'existence d'un suivi européen rapproché et de l'inclusion quasi complète de tous les cas dans le registre DEFIFrance qui prévoit une surveillance des EI d'intérêt. Les conclusions indiquaient que les résultats de ce 2^{ème} rapport sont sensiblement identiques à ceux présentés dans le premier rapport avec aucune amélioration de la qualité des données fournies. Dans la limite de l'évaluation qu'il est possible de faire à partir des observations collectées depuis l'AMM, ce second rapport ne met pas en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance.

Les deux rapports ont mis en évidence une part importante d'utilisation hors AMM en particulier en prophylaxie de la MVO.

Résumé des risques du PGR

Le résumé des risques du PGR de DEFITELIO (Défibrotide) (version 8.1 du 14 octobre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Hémorragies (incluant les hémorragies gastro-intestinales, hémorragies pulmonaires et épistaxis, sans se limiter à celles-ci) - Hypotension
--------------------------------------	---

	- Coagulopathie
	- Immunogénicité (réactions allergiques / d'hypersensibilité)
Risques importants potentiels	- Evènements thromboemboliques
	- Toxicité de la reproduction
Informations manquantes	- Tolérance chez les femmes enceintes / allaitantes
	- Traitements concomitants par défibrotide et des médicaments qui augmentent le risque d'hémorragie (y compris les anticoagulants oraux directs inhibiteurs de la thrombine et du facteur Xa)
	- Patients atteints d'une insuffisance hépatique préexistante / insuffisance rénale sévère (étiologies autres que la MVO)
	- Patients atteints d'une maladie pulmonaire intrinsèque

8.2.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les trois derniers PSURs, couvrant la période du 19 octobre 2018 au 18 octobre 2020. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté et aucune mesure de minimisation du risque n'a été prise au cours de ces trois PSUR.

8.2.5 Données issues du RCP

Ci-après les mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant le risque hémorragique de la Rubrique 4.4 du RCP de DEFITELIO (défibrotide) :

« L'utilisation de médicaments qui augmentent le risque d'hémorragie dans les 24 heures après l'administration de Defitelio (dans les 12 heures dans le cas d'héparine non fractionnée) n'est pas recommandée.

Un traitement anticoagulant systémique concomitant (p. ex. héparine, warfarine, inhibiteurs directs de la thrombine et inhibiteurs directs du facteur Xa) (voir rubrique 4.5 du RCP), sauf pour le maintien habituel ou la réouverture d'une voie veineuse centrale, nécessite une surveillance étroite. Il convient d'envisager l'interruption du traitement par Defitelio pendant l'utilisation d'une telle thérapie.

Les médicaments qui modifient l'agrégation plaquettaire (par exemple, des agents anti inflammatoires non stéroïdiens) doivent être administrés avec prudence, sous surveillance médicale étroite, pendant l'administration de Defitelio.

Chez les patients qui ont ou développent une hémorragie aiguë cliniquement significative nécessitant une transfusion sanguine, Defitelio n'est pas recommandé ou doit être interrompu. Un arrêt temporaire de Defitelio est recommandé chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou des procédures invasives présentant un risque important d'hémorragie majeure.

L'administration de défibrotide à des patients qui présentent une instabilité hémodynamique, définie comme étant une incapacité à maintenir une pression artérielle moyenne en recevant seulement un traitement hypertenseur de soutien, n'est pas recommandée. »

Ci-après un résumé du profil de sécurité issu de la Rubrique 4.8 du RCP de DEFITELIO (défibrotide) :

« Les effets indésirables les plus fréquents observés pendant le traitement de la MVO hépatique sont des hémorragies (qui comprennent mais ne se limitent pas à des hémorragies gastro intestinales, des hémorragies pulmonaires et des épistaxis) et de l'hypotension. »

08.3 Données relatives aux registres

Pour répondre à la demande de la Commission de réévaluer DEFITELIO (défibrotide) sur la base de données de survie et de tolérance (nature, fréquence et sévérité des événements indésirables) obtenues chez tous les patients nouvellement traités, une étude post-inscription observationnelle multicentrique a été mise en place sous la forme d'un observatoire national exhaustif des patients traités par DEFITELIO (défibrotide) : le registre DEFIFrance.

Cet observatoire a démarré en janvier 2017 et inclut des patients ayant été traités par DEFITELIO (défibrotide) depuis le 15 juillet 2014, soit des inclusions rétrospectives et prospectives. Les résultats intermédiaires de ce registre ont été fournis par le laboratoire et couvrent la période du 15/07/2014 au 01/08/2019.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude EBMT-PASS. Il s'agit d'une étude européenne sollicitée dans le cadre de l'octroi de l'AMM sous circonstances exceptionnelles (*Post-Authorization Safety Study registry*) et dont le rapport final date de Juin 2020. Au total, 22 centres français ont accepté de participer à cette étude (14 centres actifs ont inclus un total de 78 patients en France). Ces centres ont également participé à l'étude DEFIFrance. Les patients pouvaient être inclus dans les 2 études DEFIFrance et EBMT-PASS.

8.3.1 Etude post-inscription sollicitée par la Commission : résultats intermédiaires de l'observatoire DEFIFrance

► Méthodes

Référence	Observatoire DEFIFrance
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité chez des patients traités par DEFITELIO en termes de Rémission Complète (RC) de MVO hépatique sévère à 100 jours post-TCSH et de survie à 100 jours post-TCSH.
Type et schéma de l'étude	Observatoire national français des patients traités par DEFITELIO s'appuyant sur le réseau de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) pour la réalisation d'une étude observationnelle, multicentrique, comportant une analyse descriptive et une évaluation du suivi des patients traités par DEFITELIO.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement <u>analyse intermédiaire</u> (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 15 juillet 2014 – 01 août 2019 Etude nationale conduite en France dans 54 centres
Principaux critères d'inclusion	Tous les patients ayant bénéficié d'un traitement par DEFITELIO à partir du 15 juillet 2014 ou débutant un traitement avec DEFITELIO. Un amendement au protocole, en date du 11 octobre 2017, a précisé les critères d'inclusion dans l'étude concernant la manière de considérer les patients perdus de vue et décédés. Ainsi, suite à l'accord du CPP, il a été prévu que : - Concernant les patients perdus de vue, un courrier accompagné d'une notice d'information adaptée à l'âge du patient serait envoyé par le médecin à la dernière adresse connue du patient. Sans opposition de sa part, dans un délai de 30 jours, les données du patient pourraient être collectées pour l'étude. - Pour les cas des patients décédés, si ce dernier n'avait pas manifesté son opposition au recueil de ces données de son vivant, le médecin procéderait à son inclusion dans l'étude et les données seraient collectées.
Critères de jugement principaux	<u>Les co-critères principaux sont les suivants :</u> - Le taux de RC à 100 jours post-TCSH définie par une bilirubinémie totale < 2 mg/dL et la résolution de la défaillance multiviscérale. Le taux de la RC est estimé pour le groupe de patients traités pour MVO hépatique sévère ou très sévère post-TCSH, les décès étant considérés comme des échecs, quelle que soit leur cause. - Le taux de survie définie par le délai entre la date de greffe et le décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients qui arrêtent l'étude sont censurés à la date de l'arrêt. Toutes les causes d'arrêt sont colligées.
Critères de jugement secondaires	- Le taux d'incidence des EIG d'intérêt (incluant les décès) définis par les EIG identifiés ou potentiels du PGR européen, à savoir ; hémorragie, coagulopathie, hypotension, immunogénicité (allergie et réaction d'hypersensibilité), réactions au site d'injection, infection et septicémie, événements thromboemboliques, grossesse et allaitement ; - L'incidence cumulée de GvHD aiguë et chronique post-TCSH (patients adultes et pédiatriques) ; - La mortalité globale et la mortalité liée à la MVO après traitement par DEFITELIO.

Méthode d'analyse des résultats

Pour les données qualitatives : effectif, nombre de valeurs manquantes, fréquence et pourcentages de chacune des modalités de la variable (en excluant les données manquantes du dénominateur). Les IC à 95% étaient fournis lorsque jugés pertinents. Le pourcentage était présenté avec 1 décimale.

Pour les données quantitatives : effectif, nombre de valeurs manquantes, moyenne, écart type (ET), médiane, quartiles, minimum et maximum. Les données ont été présentées de la façon suivante : 1 décimale de plus que la variable d'origine pour moyenne et écart-type, 0 pour médiane, quartiles, minimum (min) et maximum (max). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS.

Résultats :

Les résultats intermédiaires couvrant la période du 15/07/2014 au 01/08/2019 sont détaillés ci-après.

► Effectifs

Au total, 590 patients ont été inclus. Les patients, qu'ils aient été inclus rétrospectivement ou prospectivement, ont reçu le traitement entre le 15 juillet 2014 et le 1^{er} août 2019.

Les résultats présentés par le laboratoire concernent la population des patients inclus ayant une raison de prescription (n= 590), la population des patients traités pour une MVO (n= 298) et la population des patients traités pour MVO hépatique sévère ou très sévère post-TCSH (n= 181) qui correspond à l'indication de l'AMM de DEFITELIO (défibrotide).

La disposition des patients est représentée dans la figure 2 ci-dessous :

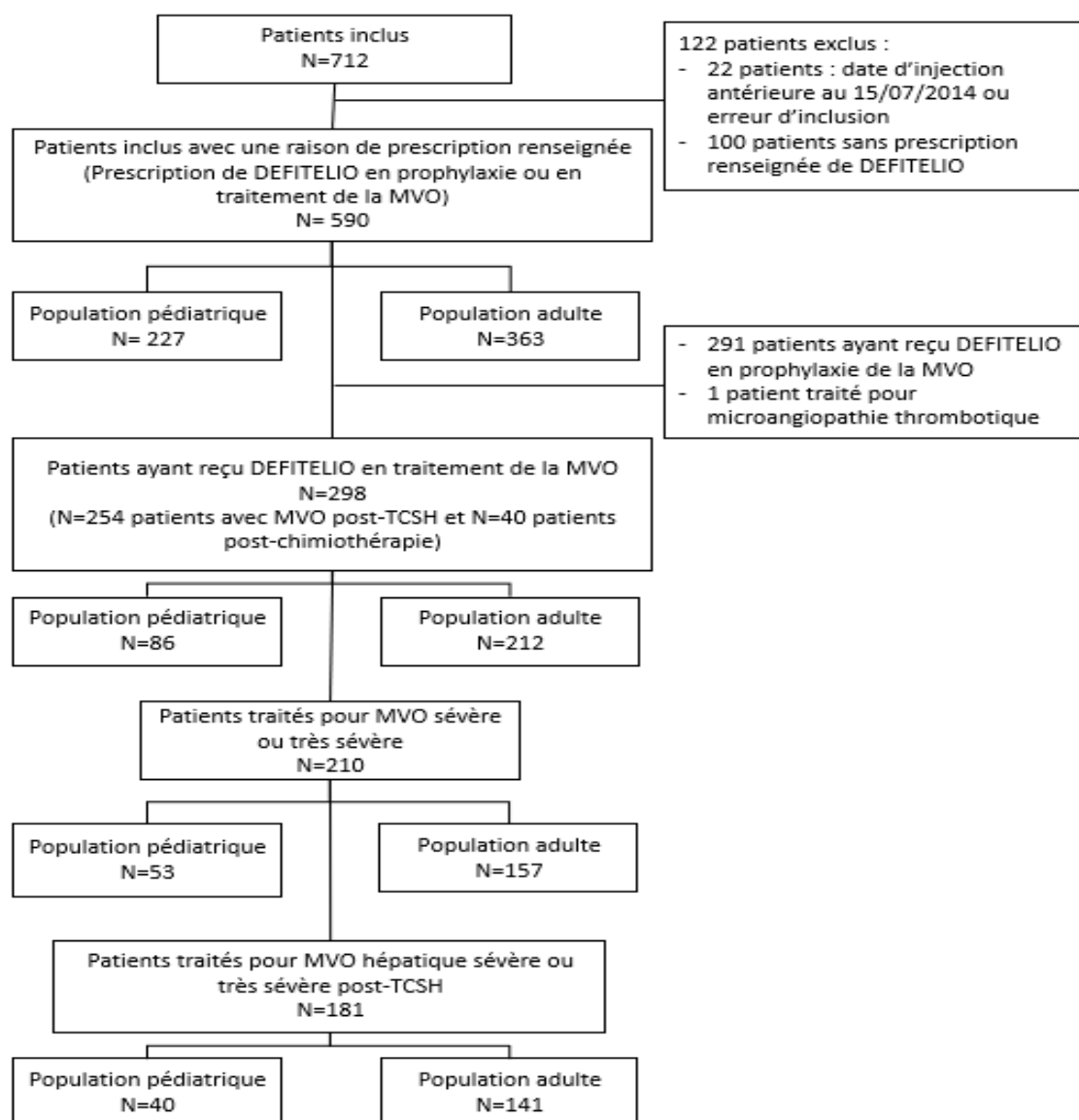


Figure 2 : Etude DEFIFrance – Disposition des patients

Sur les 712 patients inclus, 122 ont été exclus de l'analyse (indication de prescription inconnue, date d'injection avant 15/07/2014, erreur d'inclusion). Sur les 590 patients dont l'indication était connue, la Commission souligne que seuls 181 (30,7 %) patients étaient traités selon l'indication de l'AMM : maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Il convient de souligner que 69,3% des patients (n= 409/590) étaient traités selon des indications hors-AMM.

► Principales caractéristiques des patients traités selon l'indication de l'AMM

Dans la population de patients traités pour une MVO sévère post-TCSH selon l'indication de l'AMM (n= 181), les patients étaient majoritairement de sexe masculin (59,1%) avec un âge moyen de 39,4 ± 21,9 ans, 141 patients (77,9%) étaient adultes et 40 patients étaient des enfants (22,1 %).

Les diagnostics primaires les plus fréquents dans la population adulte (n= 141) étaient la LAM (Leucémie Aiguë Myéloïde) (29,5 %), la LAL (Leucémie Aiguë Lymphoïde) (19,4 %), les lymphomes (26,6 %). Les diagnostics primaires les plus fréquents dans la population pédiatrique (n= 40) étaient la LAL (28,2 %), les neuroblastomes/tumeurs solides (17,9 %) et l'aplasie médullaire (12,8 %).

Les deux principaux facteurs de risque retrouvés étaient un stade de la maladie avancé (53,6 %) et un score de Karnosky ou Lansky < 90 % (22,3 %), les facteurs de risque d'atteinte hépatique principalement retrouvés étaient les médicaments hépatotoxiques (60 %) et la ferritinémie élevée (53 %).

Le délai d'apparition de la MVO post-TCSH était de 13 jours dans la population MVO sévère ou très sévère post-TCSH et le délai d'administration à partir du diagnostic de MVO était inférieur à 1 jour pour la plupart des patients.

La MVO était principalement associée à une insuffisance rénale (56 patients, 86,2 %), respiratoire (47 patients, 72,3 %) et / ou cérébrale (30 patients, 46,2 %). Une ventilation mécanique contrôlée a été réalisée chez 38 patients (80,9 %) et une dialyse chez 26 patients (46,4 %). 66 patients (37,3 %) ont présenté une défaillance multiviscérale.

► Critères de jugement principaux d'efficacité

Le taux de RC à 100 jours post-TCSH a été de 53,9 % (IC_{95%} : [46,3 ; 61,5]) dans la population générale : 81,1 % (IC_{95%} : [68,5 ; 93,7 %]) pour la population pédiatrique et 46,2 % (IC_{95%} : [37,6 ; 54,7]) pour la population adulte.

Le taux de survie à 100 jours post-TCSH a été de 59,8 % (IC_{95%} : [52,1 ; 66,6]) dans la population générale : 84,6 % (IC_{95%} : [68,8 ; 92,8]) pour la population pédiatrique et 52,8 % (IC_{95%} : [44,0 ; 60,8]) pour la population adulte.

► Critères de jugement secondaires de tolérance

La médiane de durée d'exposition au traitement par DEFITELIO (défibrotide a été de 22 jours chez les patients présentant une MVO hépatique sévère ou très sévère post-TCSH et ayant complété le traitement à J+100 (n= 160). La dose journalière médiane utilisée était de 25 mg/kg/j, ce qui est conforme à la posologie recommandée dans le RCP de DEFITELIO.

Un total de 85 patients (47 %) a rapporté des événements indésirables (EI) d'intérêt. Les EI d'intérêt les plus fréquemment observés ont été l'infection (26,0 %), les hémorragies (17,7 %), les événements thromboemboliques (1,7 %), l'hypotension (4,4 %), les troubles de la coagulation (1,7 %).

Les raisons d'arrêt de traitement ont été la résolution de la MVO (59,4 %), le décès (10,3 %), l'absence d'amélioration (3,9 %), la fin du traitement prophylactique (0,6 %), une réaction au traitement défibrotide (0,6 %), la résolution de la microangiopathie thrombotique (24,5 %).

Dans la population de l'indication de l'AMM, 64 décès ont été rapportés dont 6 dans la population pédiatrique. Le taux de mortalité a été de 40,2 % à J+100, 50,3 % à 6 mois et 57,3 % à 12 mois. Le taux de mortalité liée à la MVO a été de 12 % à J+100, 6 mois et 12 mois. Les principales causes de décès étaient liées à la greffe (84,1 %) et aux rechutes/progression/persistance de la maladie (8,7 %).

8.3.2 Résultats finaux EBMT-PASS

► Méthodes

Référence	Etude EBMT-PASS
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'incidence des événements indésirables graves d'intérêt (incluant les décès) et évaluer l'efficacité chez les patients atteints de maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère dans le cadre d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH).
Type et schéma de l'étude	Registre multicentrique, international, prospectif observationnel. Les sites européens participants étaient des centres de greffe Européens tous membres de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement <u>analyse final</u> (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : avril 2015 – juillet 2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 04/06/2020 Etude européenne conduite dans 37 centres (dont 14 en France)
Principaux critères d'inclusion	Tous les patients d'âge > 1 mois avec une maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère post-TCSH des sites participants qui ont été traités avec DEFITELIO étaient éligibles pour participer au registre. En outre, tous les patients pour lesquels

	DEFITELIO était prescrit, quel que soit la raison de prescription, étaient inclus et des informations ont été recueillies sur l'indication pour laquelle DEFITELIO a été administré.
Critère de jugement principal	<u>Le critère principal de jugement était le suivant :</u> Incidence des événements indésirables graves (EIG) d'intérêt jusqu'à 12 mois post-TCSH chez les patients avec MVO sévère. Les EIG d'intérêt correspondaient, selon le protocole, à la survenue d'une hémorragie et le site de survenue de cette hémorragie, hypotension, coagulopathie, réaction allergique ou hypersensibilité, réaction au site d'injection, infection, septicémie, et événements thromboemboliques.
Critères de jugement secondaires	<u>Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :</u> - Description de la population traitée par DEFITELIO - incidence de défaillance multiviscérales (DMV), et de GvHD - survie à 100 jours post-TCSH - survie globale - mortalité liée à la MVO - taux de résolution de la MVO et de la MVO avec DMV.
Méthode d'analyse des résultats	Les données ont été collectées par les médecins lors de leur pratique clinique. Les données ont été saisies par le médecin traitant ou le délégué dans un formulaire de déclaration de cas propre au registre. <u>Pour les données qualitatives :</u> effectif, nombre de valeurs manquantes, fréquence et pourcentages de chacune des modalités de la variable <u>Pour les données quantitatives :</u> effectif, nombre de valeurs manquantes, moyenne, écart type (ET), médiane, quartiles, minimum et maximum.

Résultats :

► Effectifs

Les résultats présentés par le laboratoire concernent la population des patients inclus ayant une raison de prescription de DEFITELIO (n= 176) et la population des patients traités pour une MVO hépatique sévère ou très sévère post-TCSH (n= 62) qui correspond à l'indication de l'AMM de DEFITELIO (défibrotide).

► Principales caractéristiques des patients traités selon l'indication de l'AMM

Dans la population de patients traités pour une MVO sévère post-TCSH selon l'indication de l'AMM (n= 62), les patients étaient majoritairement de sexe masculin (53,2 %) avec un âge moyen de 22,7 ± 20,52 ans, 28 patients (45,2 %) étaient adultes et 34 patients étaient des enfants (54,8 %). Les diagnostics primaires les plus fréquents étaient la LAM (Leucémie Aiguë Myéloïde) (21 %) et la LAL (Leucémie Aiguë Lymphoïde) (22,6 %).

► Critère de jugement principal

Un total de 41 patients (66,1%) a eu un événement indésirable grave (EIG), dont 20 (32,3%) un EIG d'intérêt. Les EIG d'intérêt étaient principalement des infections (24,2% des patients) et des saignements (12,9%). Parmi les patients ayant rapporté une infection, les événements étaient des « infections (autre) » (12,9%), une pneumonie (8,1%) et un sepsis (6,5%). Parmi les patients ayant rapporté un saignement, les événements les plus fréquents étaient un saignement gastro-intestinal (5,8% des patients) des « saignements (autre) » (1,9%) et des saignements urinaires (1,9%).

► Critères de jugement secondaires

36 patients (58 %) avaient une DMV à l'entrée dans l'étude. Le taux de résolution de la DMV était de 53% (19/36) pour la population MVO sévère post-TCSH.

Le taux de survie à +100 jours pour les patients avec MVO sévère post-TCSH était de 72,6 % IC_{95%} : [59,7 ; 82,0] dans la population générale, de 84,6 % IC_{95%} : [64 ; 94 %] chez les patients sans DMV, de 63,9 % (IC_{95%} : [46,1 ; 77,2] chez les patients avec DMV.

Au total, 31 patients (50 %) sont décédés au cours de l'étude dans la population MVO sévère post-TCSH. La cause la plus fréquente de décès étaient une complication de greffe (80,6%).

08.4 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- les résultats finaux de l'étude 2006-05 dont les résultats intermédiaires ont été précédemment évalués par la CT.
- les résultats intermédiaires de l'observatoire national DEFIFRANCE, étude post-inscription réalisée à la demande de la Commission.
- les résultats de l'étude européenne EBMT-PASS sollicitée dans le cadre de l'octroi de l'AMM sous circonstances exceptionnelles.

Le laboratoire a également fourni les rapports du CRPV de Lyon dont l'objectif était de présenter les données de pharmacovigilance disponibles au niveau national et dans le monde depuis l'obtention d'AMM de DEFITELIO en octobre 2013 dans le cadre d'une enquête nationale de pharmacovigilance.

Par ailleurs, la recherche documentaire a retrouvé les données suivantes : communiqué du laboratoire indiquant l'arrêt des inclusions pour raison de futilité selon les recommandations du comité indépendant de suivi des données de l'étude de phase III évaluant DEFITELIO (défibrotide) versus soins standard en prophylaxie de la MVO.

► Efficacité

Etude non comparative 2006-05 :

Depuis la précédente évaluation, les taux de survie à 100 jours ont été actualisés par les résultats finaux de l'étude 2006-05 dont les résultats intermédiaires ont été précédemment évalués par la commission. Dans la population ITT (n= 1000), le taux de survie à 100 jours dans la population post-TCSH ayant développé une MVO a été de 58,9 % (IC_{95%} : [55,7 ; 61,9]). Les patients présentant une défaillance multiviscérale (DMV) (n= 512) ont eu un taux de survie de 49,5 %, (IC_{95%} : [45,0 ; 53,8]) et les patients sans DMV (n= 488) un taux de survie de 68,9 %, (IC_{95%} : [64,5 ; 72,9]). Le taux de survie à 100 jours a été de 67,9 % (IC_{95%} : [63,8 ; 71,6]) dans la population pédiatrique et de 47,1 % (IC_{95%} : [42,3 ; 51,8]) dans la population de patients adultes.

► Données observationnelles

Registre français DEFIFrance (n= 181) :

Le taux de survie à 100 jours post-TCSH a été de 59,8 % (IC_{95%} : [52,1 ; 66,6]) dans la population générale : 84,6 % (IC_{95%} : [68,8 ; 92,8]) pour la population pédiatrique et 52,8 % (IC_{95%} : [44,0 ; 60,8]) pour la population adulte.

Registre européen EBMT-PASS (n= 62) :

Le taux de survie à 100 jours pour les patients avec MVO sévère post-TCSH a été de 72,6 % (IC_{95%} : [59,7 ; 82,0]) dans la population générale, de 63,9 % (IC_{95%} : [46,1 ; 77,2]) chez les patients avec DMV et de 84,6 % (IC_{95%} : [64 ; 94]) chez les patients sans DMV.

► Tolérance

Etude non comparative 2006-05 (n= 1 000) :

A la date d'analyse des résultats finaux de l'étude 2006-05, des événements indésirables ont été rapportés chez 77,9 % des patients adultes et chez 65,6 % des patients pédiatriques. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 59,5% des patients adultes et chez 49,3 % des patients pédiatriques.

Un total de 210 patients (21,0 %) a présenté des événements indésirables considérés comme relié au traitement par DEFITELIO (défibrotide) ; ces EI ont entraîné le décès chez 28 patients (2,8 %) et l'arrêt du traitement chez 124 patients (12,4 %). Les principaux événements indésirables liés au traitement ont été : les hémorragies pulmonaires (4,6 %), les hémorragies gastro-intestinales (3,0 %), l'épistaxis (2,3 %) et l'hypotension (2,0 %).

Registre français DEFIFrance (n= 181) :

Un total de 85 patients (47 %) a rapporté des événements indésirables (EI) d'intérêt. Les EI d'intérêt les plus fréquemment observés ont été l'infection (26,0 %), les hémorragies (17,7 %), les événements thromboemboliques (1,7 %), l'hypotension (4,4 %), les troubles de la coagulation (1,7 %). Les raisons d'arrêt de traitement ont été la résolution de la MVO (59,4 %), le décès (10,3 %),

l'absence d'amélioration (3,9 %), la fin du traitement prophylactique (0,6 %), une réaction au traitement défibrotide (0,6 %), la résolution de la microangiopathie thrombotique (24,5 %). 64 décès ont été rapportés dont 6 dans la population pédiatrique.

Le taux de mortalité a été de 40,2 % à J+100, 50,3 % à 6 mois et 57,3 % à 12 mois. Le taux de mortalité liée à la MVO a été de 12 % à J+100, 6 mois et 12 mois. Les principales causes de décès étaient liées à la greffe (84,1 %) et aux rechutes/progression/persistance de la maladie (8,7 %).

Registre européen EBMT-PASS (n = 62) :

Un total de 41 patients (66,1%) a eu un événement indésirable grave (EIG), dont 20 (32,3 %) un EIG d'intérêt. Les EIG d'intérêt étaient principalement des infections (24,2 % des patients) et des saignements (12,9 %). Parmi les patients ayant rapporté une infection, les événements étaient des « infections (autre) » (12,9 %), une pneumonie (8,1 %) et un sepsis (6,5 %). Parmi les patients ayant rapporté un saignement, les événements les plus fréquents étaient un saignement gastro-intestinal (5,8 % des patients) des « saignements (autre) » (1,9 %) et des saignements urinaires (1,9 %).

On note que 31 patients (50 %) sont décédés au cours de l'étude dans la population MVO sévère post-TCSH. La cause la plus fréquente de décès a été une complication de greffe (80,6 %).

Discussion

L'évaluation initiale (avis du 09/07/2014) de DEFITELIO (défibrotide) reposait principalement sur les études non comparatives 2005-01 et 2006-05 (résultats intermédiaires) dont le critère principal de jugement était le pourcentage de rémission complète à J+100 post-GCSH.

La Commission souhaitait réévaluer DEFITELIO (défibrotide) sur la base de données de survie et de tolérance (nature, fréquence et sévérité des événements indésirables) obtenues chez tous les patients nouvellement traités. Ces données ont été apportées par les résultats finaux de l'étude 2006-05, par le registre DEFIFrance et par l'étude EBMT-PASS et aucune nouvelle étude de haut niveau de preuve n'a été fournie. Dans ces études ayant porté sur des populations hétérogènes, les taux de survie à 100 jours post-TCSH ont varié selon les études : 58,9 % (589/1000) IC_{95%} [55,7 ; 61,9] dans l'étude 2006-05, 59,8 % (108/181) IC_{95%} : [52,1 ; 66,6] dans le registre DEFIFrance et 72,6 % (45/62) IC_{95%} : [59,7 ; 82,0] dans l'étude EBMT-PASS. Il y avait notamment une variabilité intra-étude en fonction de l'âge et de la présence de défaillances multiviscérales qui sont des facteurs de gravité de la MVO.

Dans le registre DEFIFrance, une utilisation fréquente hors-AMM a été identifiée dans environ 70 % des cas, plus particulièrement en prophylaxie de la MVO (environ 50 %). A noter que les inclusions de l'étude de phase III, randomisée, en ouvert dont l'objectif était de comparer DEFITELIO (défibrotide) en prophylaxie de la MVO versus soins standard en termes de survie sans MVO à J+30 post-TCSH, chez des adultes et des enfants à risque élevée et très élevée de développer une MVO, a été arrêtée pour raison de futilité selon les recommandations du comité indépendant de suivi des données de l'étude (cf. Rubrique 08.5 Programme d'études).

Le nombre de décès liés au traitement par DEFITELIO (défibrotide) dans l'analyse finale de l'étude 2006-05 a été de 28 décès soit 2,8 %. Il y avait eu 6 décès soit 2 % dans l'analyse intermédiaire.

Le profil de tolérance est comparable à celui observé dans les études précédemment évaluées par la Commission. Dans la limite de l'évaluation qu'il est possible de faire à partir des observations collectées depuis l'AMM, les rapports du CRPV n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance. Ces rapports ont également souligné la faiblesse de la qualité des données fournies.

Au total, les données actualisées de l'étude 2005-01 demeurent limitées par 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, comme souligné dans l'avis précédent de la Commission. En conséquence, le niveau de preuve des résultats actualisés reste faible et ne permet pas une quantification précise et fiable de l'effet du traitement dans cette population hétérogène. Les nouvelles données observationnelles fournies n'apportent pas de données supplémentaires robustes par rapport à l'évaluation antérieure.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et de leurs limites, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, DEFITELIO (défibrotide) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical non couvert.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Dans l'indication du traitement de la MVO, le laboratoire n'a pas cité d'études programmées.

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Prévention aGVH		
JZP963-201	Étude de phase 2, prospective, randomisée, en ouvert évaluant l'efficacité de defibrotide associé aux soins standards d'immunoprophylaxie pour la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte aigue (aGVH) chez l'adulte et l'enfant après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.	Etude non publiée à la date de rédaction de l'avis
Prévention MVO hépatique		
Etude 2004-000592-33	Étude de phase 3, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du défibrotide en prophylaxie post-TCSH versus aucune prophylaxie, dans la prévention de la MVO hépatique, chez des enfants	Etude publiée ⁹
Etude 15-007 (HARMONY)	Étude de phase 3, randomisée, adaptive comparant l'efficacité et la sécurité de defibrotide versus soins de supports dans la prévention de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique chez l'adulte et l'enfant ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	Etude non publiée à la date de rédaction de l'avis

Concernant l'étude 15-007 (HARMONY), la recherche documentaire a retrouvé les données suivantes : communiqué du laboratoire indiquant l'arrêt des inclusions pour raison de futilité selon les recommandations du comité indépendant de suivi des données de l'étude de phase III évaluant DEFITELIO (défibrotide) en prophylaxie de la MVO¹⁰.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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.

⁹ Corbacioglu S et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379:1301-9.

¹⁰ Communiqué du laboratoire JAZZ Pharmaceuticals : <https://investor.jazzpharma.com/news-releases/news-release-details/jazz-pharmaceuticals-stops-enrollment-phase-3-study-evaluating/>

DEFITELIO (défibrotide) 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)¹¹ 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)¹².

Place de DEFITELIO (défibrotide) dans la stratégie thérapeutique :

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.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

¹¹ Mohty M, Malard F, Abecassis M et al. Sinusoidal obstruction syndrome/ veno-occlusive disease: current situation and perspectives – a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2015 ; 50(6) :781–789

¹² Communiqué du laboratoire Jazz Pharmaceuticals : <https://investor.jazzpharma.com/news-releases/news-release-details/jazz-pharmaceuticals-stops-enrollment-phase-3-study-evaluating/>

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie veino-occlusive hépatique sévère engage le pronostic vital à court terme de par les complications multi-viscérales qu'elle entraîne.
- ▶ La spécialité DEFITELIO (défibrotide) est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables reste modéré, en l'absence d'une quantification précise et fiable de l'effet du traitement et d'un risque hémorragique.
- ▶ A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, qui engage le pronostic vital par ses complications,
- de sa très faible prévalence,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin non couvert identifié faute de données robustes, comparatives, permettant d'évaluer l'impact supplémentaire de défibrotide sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
- de l'absence d'impact potentiel démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin ou de vie du patient,

DEFITELIO (défibrotide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEFITELIO (défibrotide) reste modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données présentées fondées principalement sur l'analyse finale de l'étude 2006-05 précédemment évaluée par la CT et sur les données observationnelles des registres DEFIFrance et EBMT-PASS ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de DEFITELIO (défibrotide) par la Commission. Par conséquent, DEFITELIO (défibrotide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la MVO hépatique sévère post-TCSH.

010.3 Population cible

La population cible de DEFITELIO est constituée de l'ensemble des patients adultes, adolescents, enfants et nourrissons âgés de plus d'un mois, présentant une MVO hépatique sévère, suite à une TCSH.

La prévalence des MVO hépatiques a été estimée à 13,7% selon la méta-analyse de Coppel et al¹³. Ce pourcentage est appliqué à l'ensemble des TCSH allogéniques et autologues recensées par l'Agence de la Biomédecine (ABM) pour l'année 2019, en France (4 979 patients dont 3 055 patients autogreffés et 1 924 patients allogreffés)¹⁴, le nombre de patients présentant une MVO hépatique peut être estimé à environ 682 par an.

La prévalence de la MVO hépatique sévère a été estimée dans la littérature entre 28%¹⁵ et 48%¹⁶ (MVO hépatique définie selon les critères de Baltimore, critères choisis pour la réalisation des études 2005-01 et 2006-05). Ainsi, le nombre de patients présentant une MVO hépatique sévère pourraient être estimé entre 190 et 327 patients par an.

A partir de ces données, la population cible de DEFITELIO pourrait être comprise entre 190 et 327 patients par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Recommandations

Pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence, dans son avis initial du 09 juillet 2014, une étude observationnelle de suivi en vie réelle (DEFIFrance) a été mise en place par le laboratoire. L'analyse des résultats intermédiaire de cette étude a mis en évidence une prescription en dehors de l'indication de l'AMM pour plus de deux tiers des patients, notamment en prophylaxie de la maladie veino-occlusive.

Face à ce constat d'utilisation en dehors du cadre de l'AMM, 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 post-TCSH, conformément à l'indication de l'AMM.

¹³ Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:157-68

¹⁴ Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France en 2019, Agence de la Biomédecine. <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-rapport-medical-et-scientifique-2019-de-l-Agence-de-la-biomedecine-est-en> et <https://rams.agence-biomedecine.fr/>

¹⁵ Carreras E, Bertz H, et al. Incidence and outcome of hepatic venoocclusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood. 1998;92:3599-604.

¹⁶ Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, et al. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:1713-20.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 30 juin 2021 Date d'adoption : 30 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>DEFITELIO 80 mg/mL, solution concentrée à diluer pour perfusion</u> Flacon de 2,5 mL (CIP : 34009 585 794 6 2)
Demandeur	Jazz Pharmaceuticals
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 18/10/2013 (procédure centralisée) AMM sous circonstances exceptionnelles : Préalablement au lancement, le titulaire de l'AMM doit mettre en place un registre des patients avec pour objectif d'évaluer la sécurité à long terme, l'efficacité sur l'état de santé des patients et les schémas d'utilisation du defibrotide lors d'une utilisation en vie réelle. Il doit s'agir d'un registre observationnel multicentrique, multinational et prospectif de la maladie chez les patients diagnostiqués comme présentant une MVO hépatique sévère suite à une TCSH et qui recrute les patients recevant un traitement par defibrotide, d'autres traitements ou des soins de soutien. Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que les informations concernant tous les problèmes de sécurité identifiés dans la version la plus récente du plan de gestion des risques soient collectées. Le titulaire de l'AMM doit également s'assurer que tous les professionnels de la santé susceptibles de prescrire defibrotide reçoivent des informations sur l'importance du registre et la manière d'y inscrire les patients.
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)
Code ATC	B01AX01