

HCL

HOSPICES CIVILS
DE LYON

Données de vie réelle

Intérêt aujourd'hui

et application à travers l'observatoire DEFIFrance dans
la maladie veino-occlusive hépatique

Dr. Marie BALSAT

Praticien Hospitalier, Hématologue

Hospices Civils de Lyon

Dr. Florence RANCHON

Pharmacien MCU-PH

Hospices Civils de Lyon



12^{ÈMES} JOURNÉES NATIONALES
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon



Liens d'intérêt

Marie Balsat

- Interventions pour Incyte, Novartis, Amgen, Jazz Pharmaceuticals, Servier
- Participations à des congrès : Pfizer, Amgen, Jazz Pharmaceuticals, Keocyt

Florence Ranchon

- Interventions pour Jazz Pharmaceuticals, Celgène
- Participation à des congrès : Jazz Pharmaceuticals, GILEAD/kite, AbbVie

Introduction



12^{ÈMES} JOURNÉES NATIONALES
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon



Endothelial syndromes after HSCT


E Carreras and M Diaz-Ricart

Multiorgan dysfunction syndrome


Bone Marrow Transplantation (2011)

Organ dysfunction

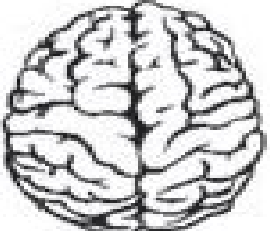
VOD



DAH
ES
IPS



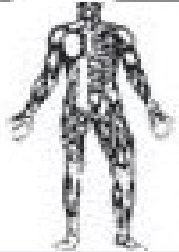
TAM



TAM



CLS
ES
TAM



Endothelial dysfunction (pathologic)

Endothelial phenotype represents a net liability to the host (capillary flow obstruction, fibrin-related aggregates, platelet and leukocyte adhesion, endothelial apoptosis)

Endothelial activation (physiologic)

Pro-coagulant status

Inflammatory response

Increased permeability

Vasoconstriction



Conditioning

G-CSF

CNI

LPS/infections

Engraftment

Allo-reactivity

Hematopoietic stem cell transplantation

MVO/SOS Post-Allogreffe de CSH

A propos d'un cas

Aplasie

Allogreffe

Sortie d'aplasie

Douleur abdominale : TDM abdominale Œdème périportal, épaissement sous-muqueux de la vésicule biliaire, Épanchement ascitique de faible abondance, Épaississement sous-muqueux du cæcum et de la dernière anse iléale

Prise de poids ; élargissement du périmètre

Echographie hépatique : Signe d'hypertension portale avec épanchement abdominopelvien majoré et splénomégalie.
Perméabilité des vaisseaux portes et sus hépatiques, qui circulent dans le sens physiologique.

Oligurie

Début defibrotide

Transfert en réanimation

Biopsie transjugulaire : SOS sévère
IOT, EER, Ponction ascite réfractaire

Transplant-related factors

- Unrelated donor
- HLA-mismatched donor
- Non T-cell-depleted transplant
- Myeloablative-conditioning regimen
- Oral or high-dose busulfan-based regimen
- High-dose TBI-based regimen
- Second HCT

Patient and disease-related factors

- Older age
- Karnofsky score below 90%
- Metabolic syndrome
- Female receiving norethisterone
- Advanced disease (beyond second CR or relapse/refractory)
- Thalassemia
- Genetic factors (GSTM1 polymorphism, C282Y allele, MTHFR 677CC/1298CC haplotype)

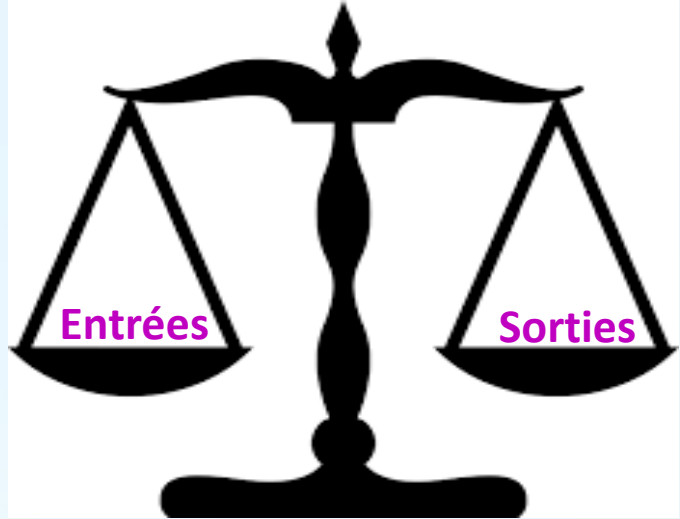
Hepatic-related

- Transaminases > 2.5 ULN
- Serum bilirubin > 1.5 ULN
- Cirrhosis
- Active viral hepatitis
- Abdominal or hepatic irradiation
- Previous use of gemtuzumab ozogamicin or inotuzumab ozogamicin
- Hepatotoxic drugs
- Iron overload

Diagnostic de SOS

Mohty et al, BMT 2016

<i>Classical SOS/VOD</i> In the first 21 days after HSCT	<i>Late onset SOS/VOD</i> > 21 Days after HSCT
Bilirubin \geq 2 mg/dL and two of the following criteria must be present: Painful hepatomegaly Weight gain > 5% Ascites	Classical VOD/SOS beyond day 21 OR Histologically proven SOS/VOD OR Two or more of the following criteria must be present: Bilirubin \geq 2 mg/dL (or 34 μ mol/L) Painful hepatomegaly Weight gain > 5% Ascites AND Hemodynamical or/and ultrasound evidence of SOS/VOD

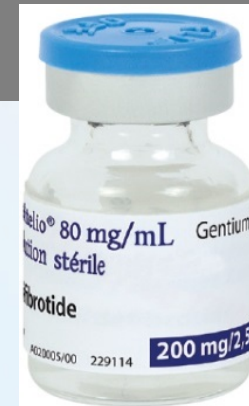


NALES
UE



Defibrotide (Defitelio®)

Classe pharmacothérapeutique : « Autres antithrombotiques »



Mécanisme d'action complexe

Utilisation dans de nombreux désordres microcirculatoires

Activité
anti inflammatoire

defibrotide
25 mg/kg/j
Réparties en 4
injections/j
Début **PRECOCE**

Equilibre trombo-fibrinolytique
Activité anti thrombotique
Activité pro-fibrinolytique
Activité anti-ischémique

Action « angio-protective » :

Protection des cellules endothéliales dans leurs intégrités et leurs fonctions



12^{ÈMES} JOURNÉES NATIONALES
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon



Defibrotide (Defitelio®)

AMM



- **Traitement de la Maladie Veino-Occlusive hépatique sévère, ou Syndrome d'Obstruction Sinusoïdale, dans le cadre de la Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques. Il est indiqué chez les adultes et les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois. 1 C'est un traitement de première intention.**
- Flacon de 2,5mL de Defitelio® contenant 200 mg de produit
- Posologie recommandée : 25 mg/kg/jour (soit 1 perfusion de 6,25 mg/kg toutes les 6 heures)



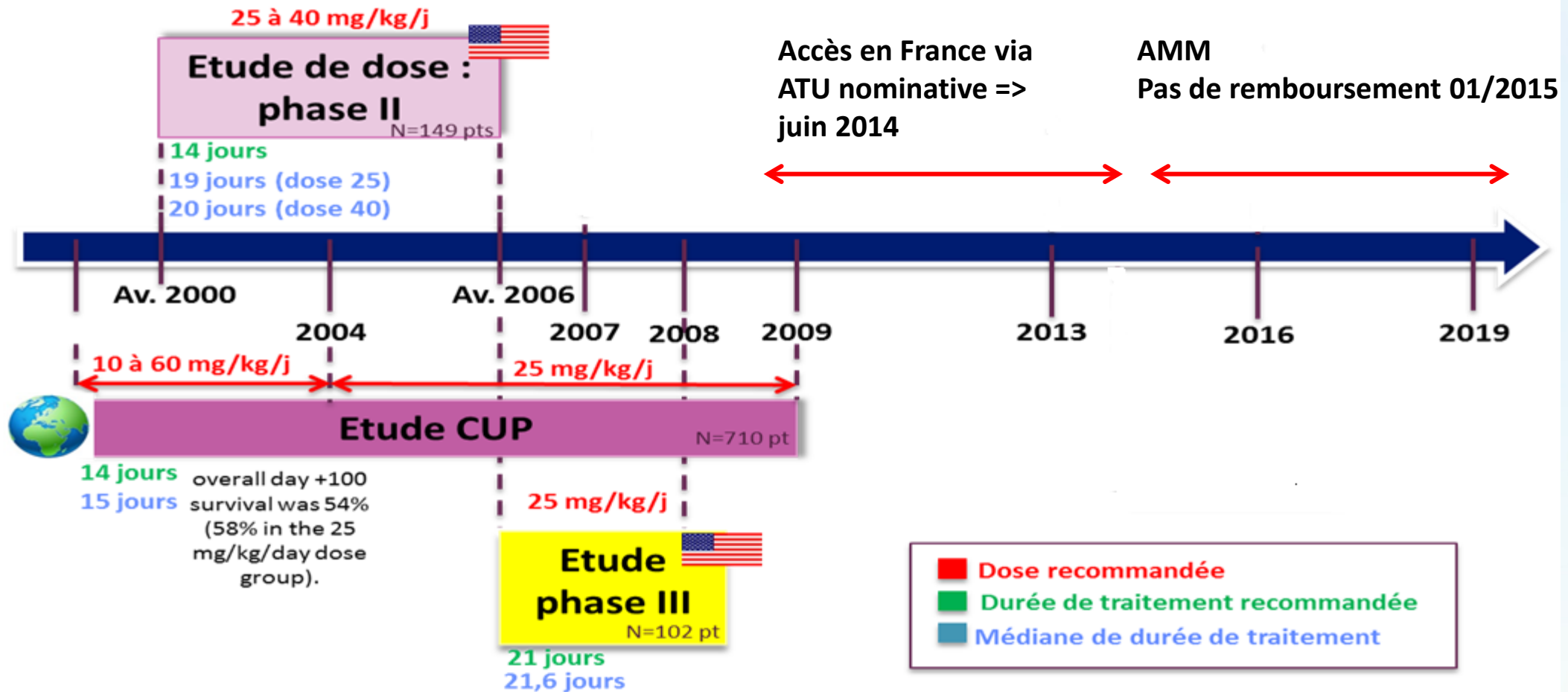
12^{ÈMES} JOURNÉES NATIONALES
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

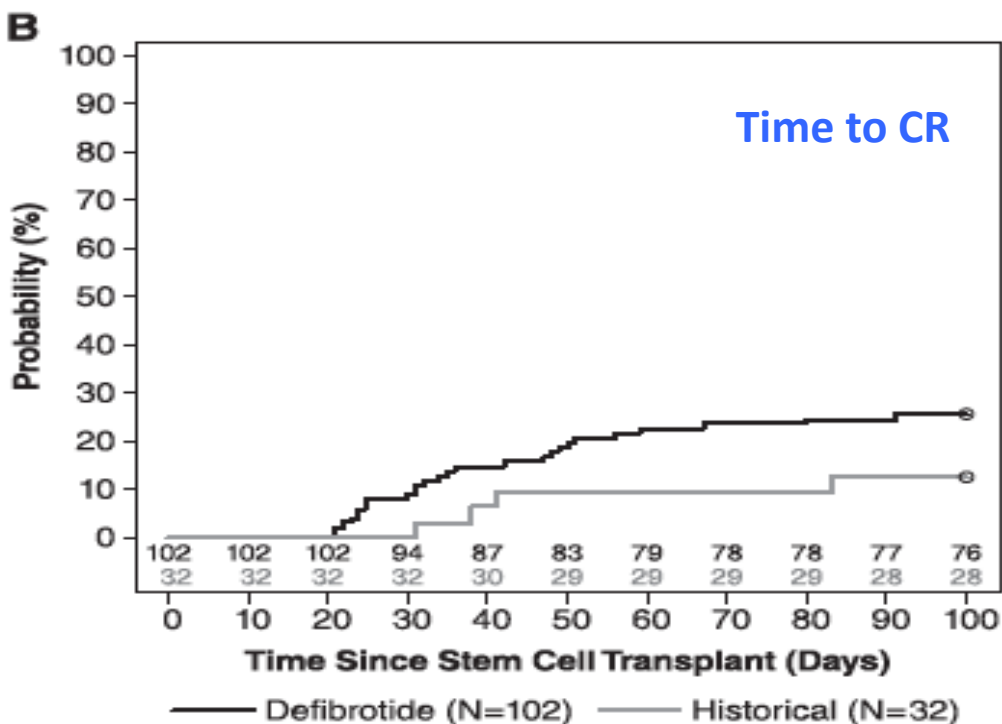
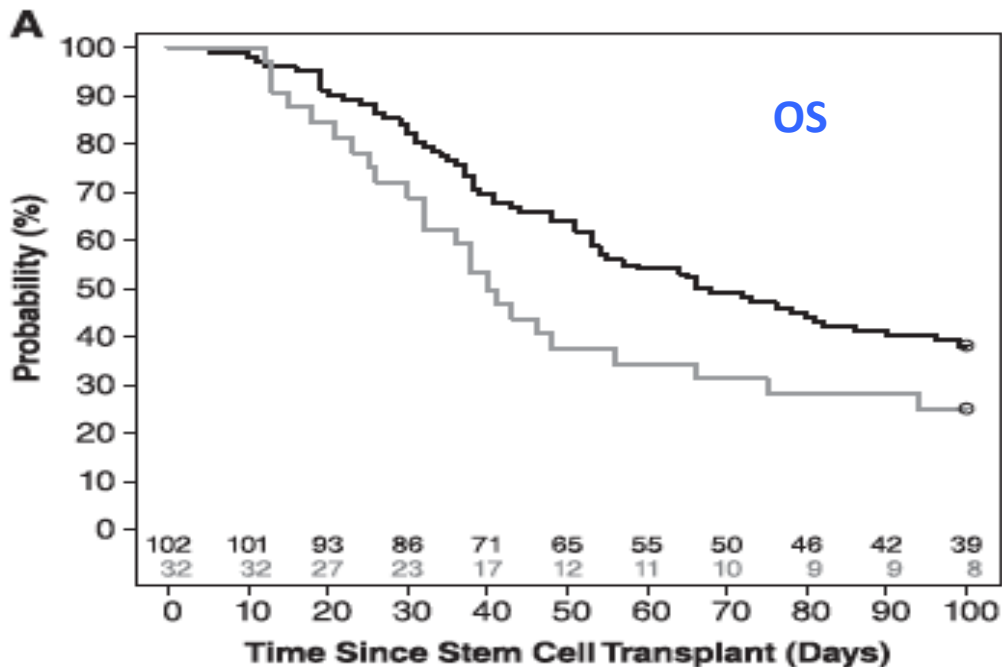
1. Résumé des Caractéristiques du Produit Defitelio® en vigueur.
2. HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de la Commission de la Transparence Defitelio® du 09 juillet 2014.

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon



Développement clinique de Defitelio®





Prepublished online January 29, 2016;
doi:10.1182/blood-2015-10-676924

Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure

Paul G. Richardson, Marcie L. Riches, Nancy A. Kernan, Joel A. Brochstein, Shin Mineishi, Amanda M. Termuhlen, Sally Arai, Stephan A. Grupp, Eva C. Guinan, Paul L. Martin, Gideon Steinbach, Amrita Krishnan, Eneida R. Nemecek, Sergio Giral, Tulio Rodriguez, Reggie Duerst, John Doyle, Joseph H. Antin, Angela Smith, Leslie Lehmann, Richard Champlin, Alfred Gillio, Rajinder Bajwa, Ralph B. D'Agostino Sr., Joseph Massaro, Diane Warren, Maja Miloslavsky, Robin L. Hume, Massimo Iacobelli, Bijan Nejadnik, Alison L. Hannah and Robert J. Soiffer

	Defibrotide treatment group (n=102)	Historical-control cohort (n=32)	Adjusted difference in rate ^a	P-value
Survival by Day+100, n	39	8		
Observed survival by Day+100 ^a , %	38.2	25.0	23.0	.0109
95.1% CI	28.8–47.7	9.9–40.1	5.2–40.8	
Complete response by Day +100 ^a , n	26	4		
Complete response by Day +100, %	25.5	12.5	19.0	.0160
95.1% CI	17.0–34.0	1.0–24.0	3.5–34.6	
Survival by Day+180 ^b , n	33	8		
Observed survival by Day+180, %	32.4	25.0	16.4	.0669
95.1% CI	23.5–41.5	9.9–40.1	-1.2–34.1	

Données de vie réelle : intérêt aujourd'hui ?



12^{ÈMES} JOURNÉES NATIONALES
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon



Données de vie réelle ?

- Données générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc a priori la pratique courante
- Multiples sources
 - dossiers informatisés de patients,
 - registres ou cohortes,
 - études ad hoc,
 - web, réseaux sociaux, objets connectés, etc

Pourquoi ?

- Gold standard de l'évaluation médicamenteuse : l'essai clinique randomisé

- Forces et faiblesses de l'ECR

- Patients sélectionnés en fonction de critères d'éligibilité stricts,
- Durée limitée des essais,
- Effectifs contraints,
- Schémas posologiques précis



Forte validité interne

- Et mise sur le marché précoce (oncologie) ++



Données complémentaires aux données des essais cliniques

Les données de vie réelle...

- Permettent d'OBSERVER
 - Dans quelle mesure les conditions des essais sont vérifiées dans la vraie vie : population rejointe, dosage, conditions de prescription, observance...
 - Des populations numériquement plus importantes (mettre en évidence des effets non repérables dans les essais cliniques, du fait des effectifs limités de patients inclus).
 - Un suivi prolongé des patients (mettre en évidence des impacts à long terme, du fait de l'horizon temporel insuffisant des essais)
 - Les résultats en termes d'efficacité, sur les populations réellement exposées au traitement

Mais...

- Etudes observationnelles = risque de biais pouvant entacher la validité des résultats
 - Biais de sélection des patients, Biais d'information, Biais d'interprétation (surtout biais de confusion)...
- Importance d'une méthodologie rigoureuse
 - Guide USA : Developing a protocol for Observational Comparative Effectiveness Research. A user's Guide

Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials

Our results provide little evidence for significant effect estimate differences between observational studies and RCTs, regardless of specific observational study design, heterogeneity, inclusion of pharmacological studies, or use of propensity score adjustment. Factors other than study design *per se* need to be considered when exploring reasons for a lack of agreement between results of RCTs and observational studies.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014,
Issue 4. Art. No.: MR000034. DOI:
10.1002/14651858.MR000034.pub2

Intérêt pour les autorités de Santé



Intérêt du point de vue du clinicien ou du pharmacien

- Données complémentaires en termes d'efficacité et/ou de tolérance
- Justification/ documentation de prescription pour du hors AMM et/ou hors remboursement



- Cabazitaxel JEVTANA

- Mars 2011 AMM : patients adultes avec un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration précédemment traités par un traitement à base de docétaxel
- Oct 2011 : ASMR IV
- Fev 2012 : demande de réévaluation de l'ASMR par le laboratoire
 - Données de tolérance issues des ATU nominatives et de cohorte entre le 16/12/2010 et le 6/07/2011,
 - Résultats intermédiaires de trois études observationnelles en cours portant sur la tolérance en conditions réelles d'utilisation du cabazitaxel
- Fev 2012 : upgrade ASMR III
- Nov 2018 : Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription (étude évaluant en vie réelle la survie globale, la tolérance et la qualité de vie des patients traités par JEVTANA en tenant compte du traitement antérieur réalisé=> maintien ASMR III)

Des exemples en cancérologie



- 23 août 2018, AMM centralisée de la Commission Européenne de 2 CAR-T cells (tisagenlecleucel et axicabtagene ciloleucel)

- 30 avril 2019 et 8 juillet 2019 - Arrêtés : prise en charge par l'assurance maladie subordonnée au recueil et à la transmission par les établissements, de données en vie réelle issues d'un registre commun aux CAR-T cells permettant de vérifier l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie à moyen puis à long terme de ces traitements.

- Evaluer l'efficacité et l'impact organisationnel dans les conditions réelles d'utilisation



12^{ÈMES} JOURNÉES NATIONALES
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2970845/fr/car-t-cells-des-medicaments-prometteurs-que-la-has-reevaluera-pour-en-confirmer-le-potentiel
https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3595/notice_technique_atih-371-6-2019_car-t-cells.pdf

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon



Application à travers l'observatoire DEFIFrance



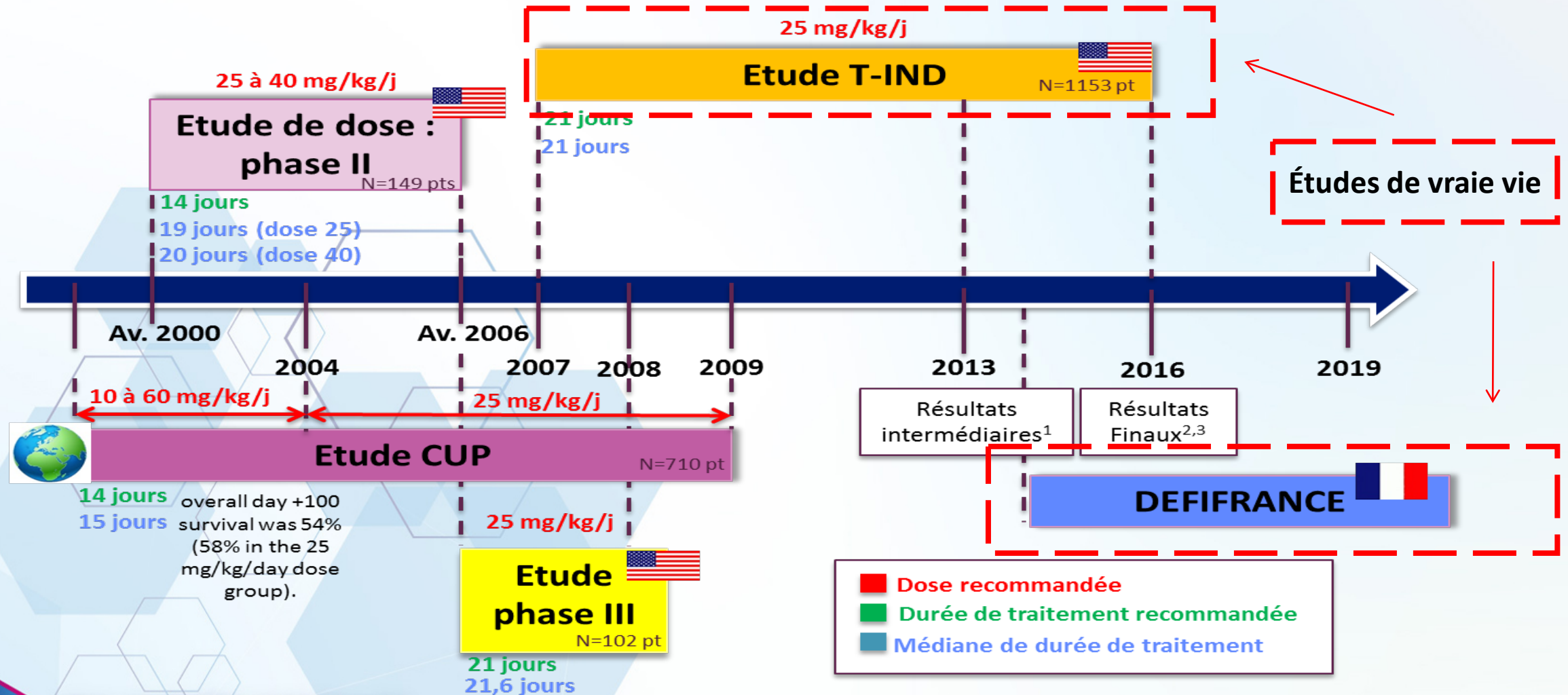
12^{ÈMES} JOURNÉES NATIONALES
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon



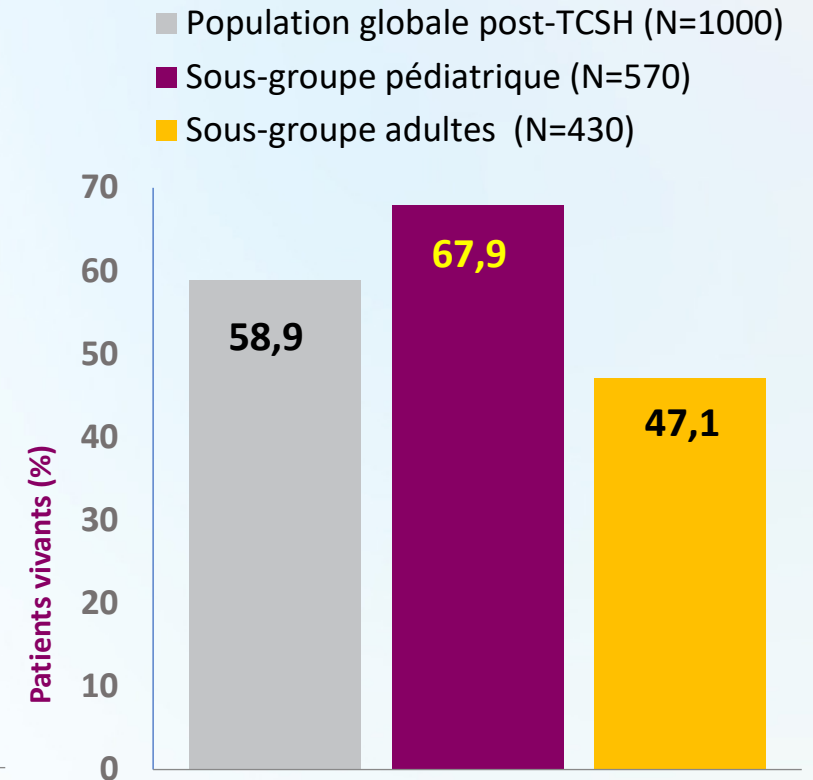
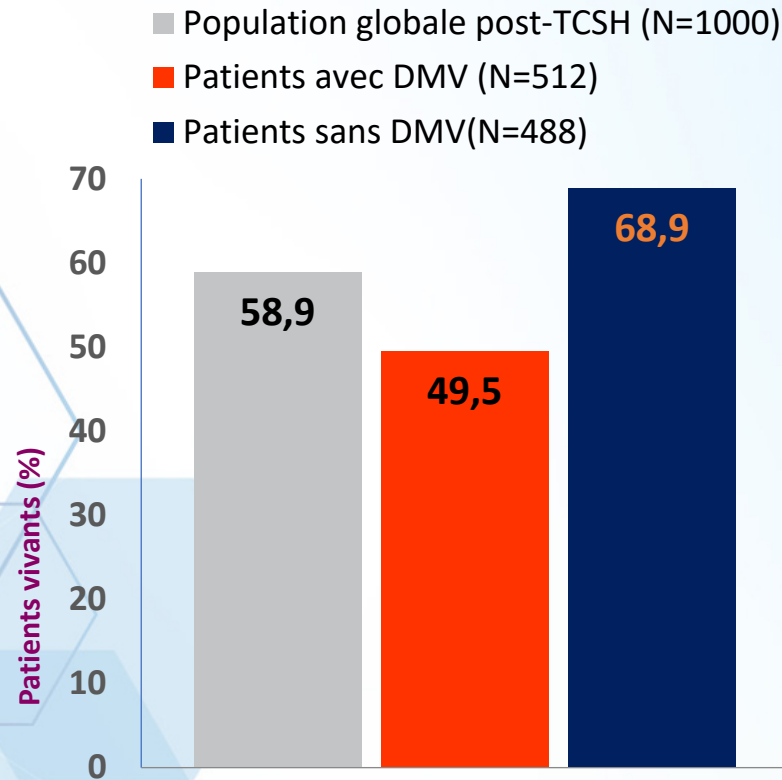
- AMM sous circonstances exceptionnelles en Europe le 18/10/2013 : mise en place d'un registre multicentrique, multinational et prospectif pour évaluer la sécurité à long terme, l'efficacité sur l'état de santé des patients et les schémas
- Avis Commission transparence Juillet 2014
 - SMR modéré (faible niveau de preuve – cohorte historique)
 - ASMR IV
- *La Commission de la transparence 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.*

Développement clinique de Defitelio®



1/ L'étude T-IND : Survie à J+100

- Programme d'accès élargi au traitement: T-IND (Treatment Investigational New Drug)
- 101 centres aux Etats-Unis
- 1154 patients inclus
- Population évaluable répartie en sous-groupes:
 - Avec ou sans DMV
 - Post-TCSH ou non
 - Apparition tardive (J+30)
- Survie globale estimée à J+100 : 58,9% (Kaplan-Meier)
- Survie à J+100 supérieure :
 - Patients sans DMV
 - Enfants versus Adultes

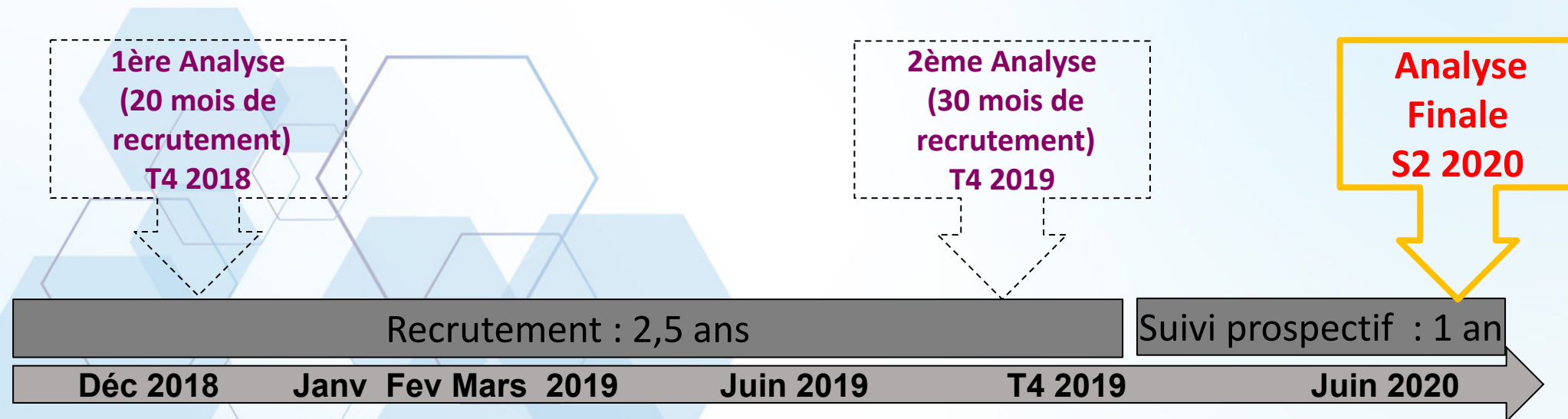


Survie estimée à J+100 (Kaplan-Meier)

Durée médiane de traitement = 21 jours [13-51]

2/ Le registre DEFIFrance

- Tous les patients traités par defibrotide dans 54 centres français (44 CHU, 8 centres Unicancer, 1 CHG, 1 Hôpital d'Instruction des Armées)

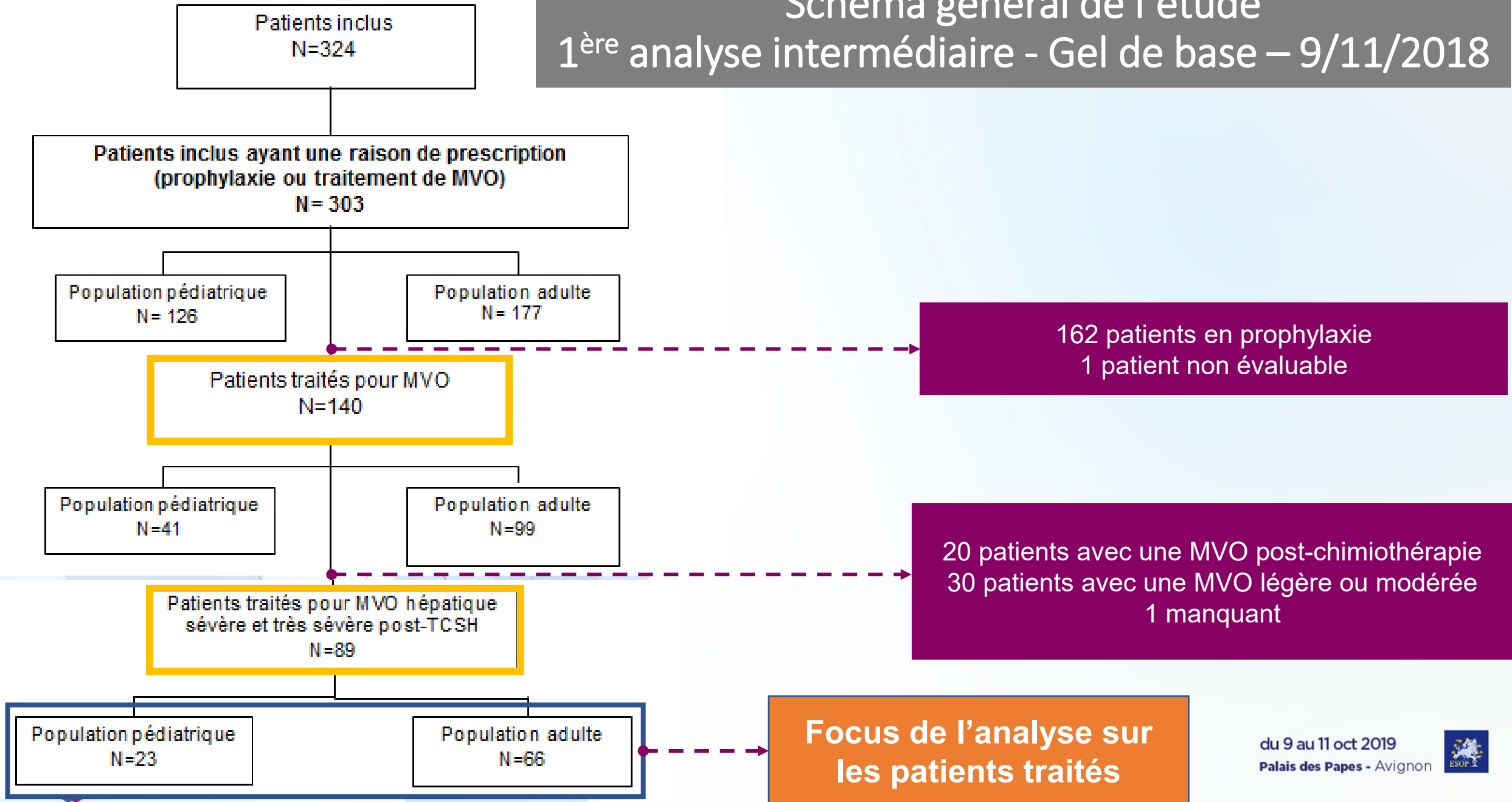


2/ Le registre DEFIFrance, Objectifs

- **Objectif principal** : Evaluer l'efficacité chez des patients traités par defibrotide en termes de Rémission Complète (RC) de MVO hépatique sévère à J+100 post-TCSH et de survie à J+100 post-TCSH
- Objectifs secondaires :
 - Décrire les caractéristiques principales des patients
 - Evaluer le taux d'incidence des événements indésirables graves (EIGs) d'intérêts (en incluant les décès)
 - Déterminer le taux de réaction du greffon contre l'hôte aigue et chronique post-TCSH (GvHa et GvHc)
 - Déterminer la mortalité globale et la mortalité liée à la MVO hépatique
 - Rechercher des facteurs pronostiques influençant la rémission complète et la survie

Schéma général de l'étude

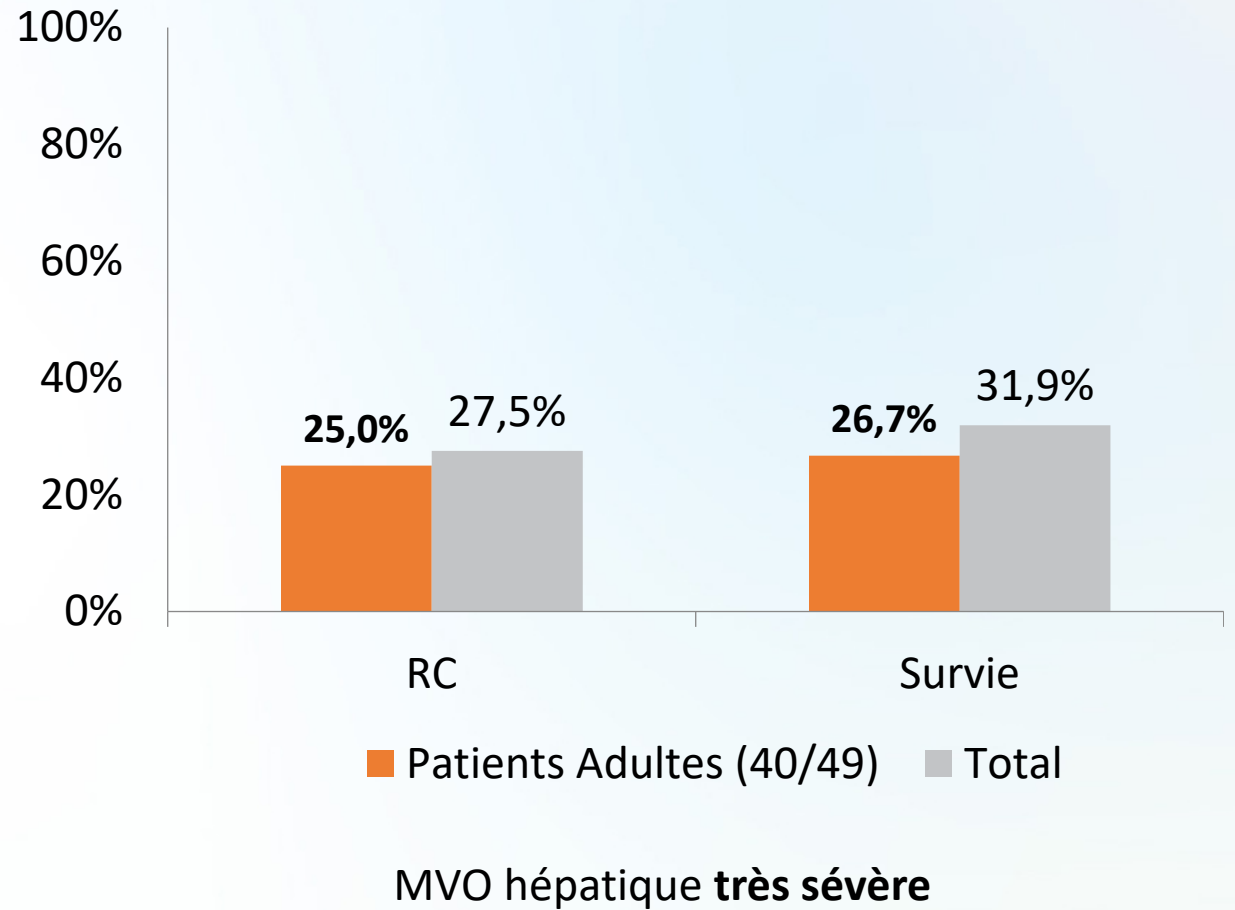
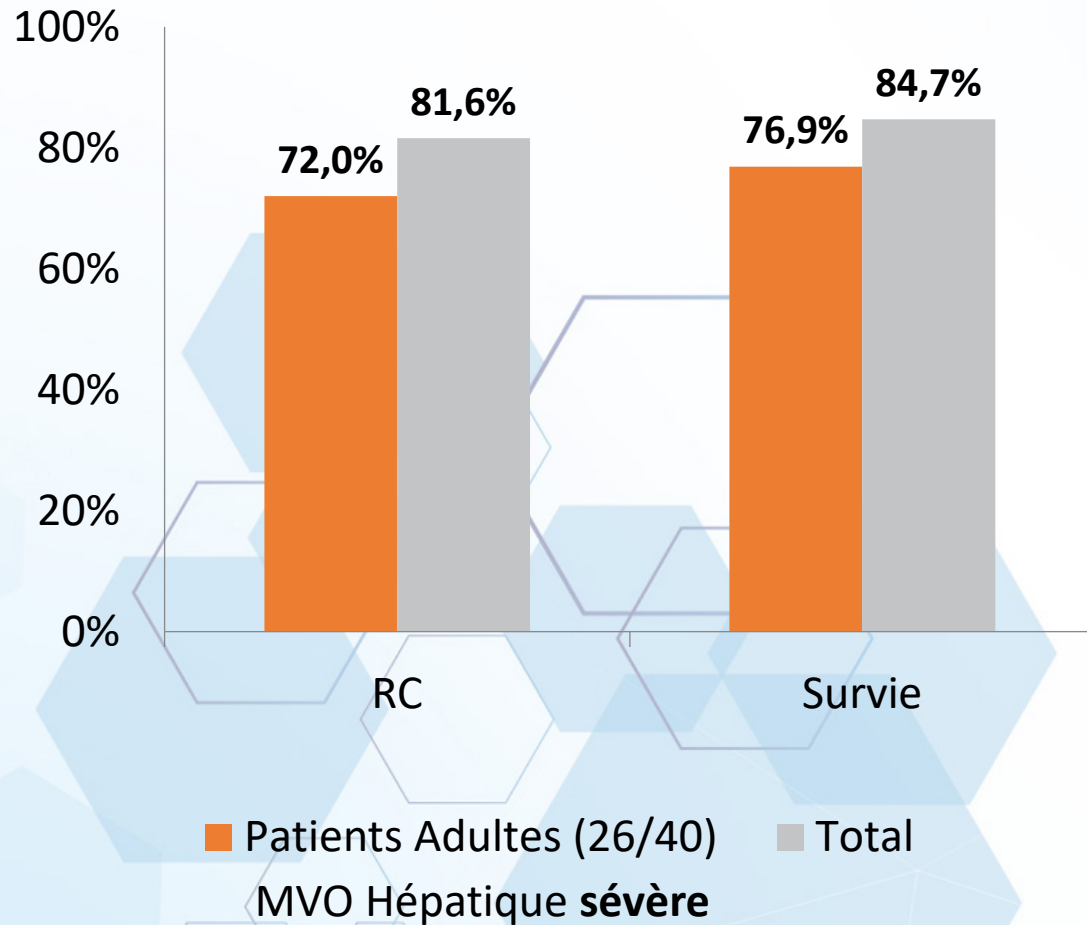
1^{ère} analyse intermédiaire - Gel de base – 9/11/2018



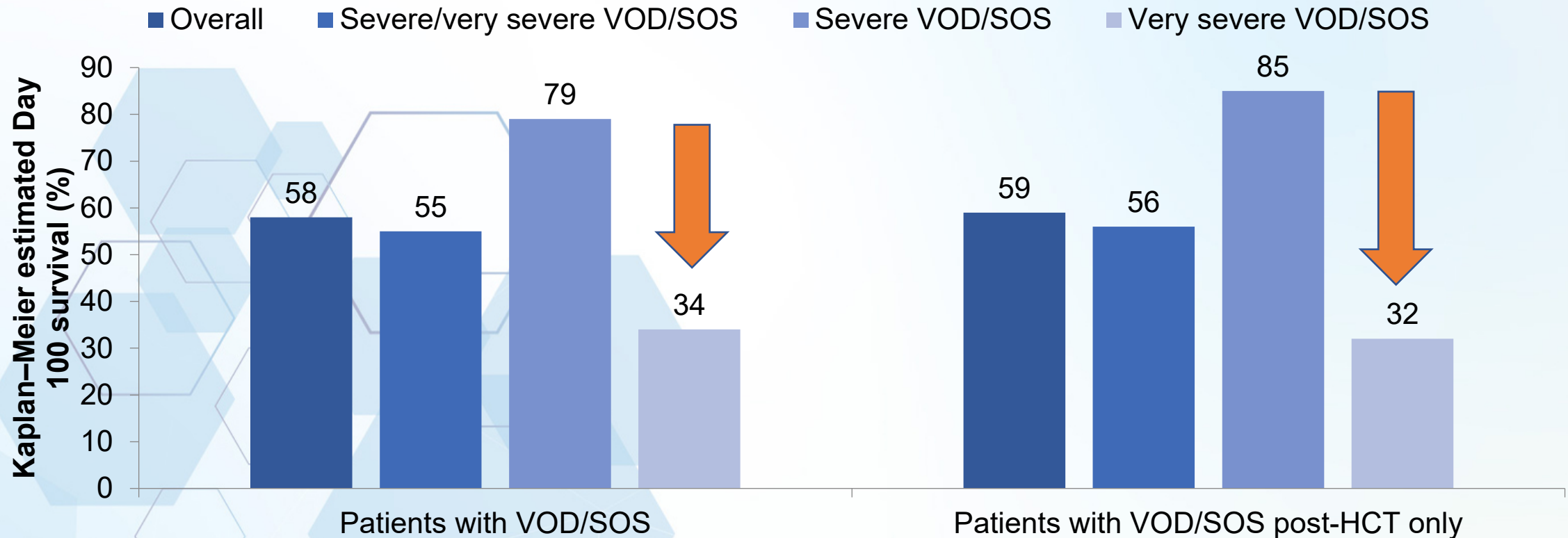
2/ Le registre DEFIFrance, 1ère analyse intermédiaire

- Patients traités par defibrotide pour une MVO hépatique sévère ou très sévère post-TCSH (n=89) :
 - Taux de Survie à J+100 = 56,0% (IC95% : [44,9 ; 65,8]%)
 - Taux de RC = 51,8% (IC 95% : [41,1 ; 62,6]%)
- Résultats comparables à la littérature
- Données transmises à la HAS en mai 2019 pour ré-évaluation SMR ?

RC et survie (J+100 post-TCSH) : MVO hépatique sévère vs très sévère - adultes



DEFIFrance- 1ère analyse intermédiaire : Survie à J+100 chez les patients traités par defibrotide ayant une MVO hépatique sévère ou très sévère



Kaplan-Meier estimated Day 100 survival higher in patients with severe VOD/SOS (79%, n=49) vs very severe VOD/SOS (34%, n=56) in the overall population (n=140) and in the post-HCT population (85% vs 32% respectively, n=89)

Merci pour votre attention



12^{ÈMES} JOURNÉES NATIONALES
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon

