



13.06.2022

Defitelio (Defibrotid): Nicht anwenden zur Prophylaxe der hepatischen venookklusiven Erkrankung (VOD) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT)

Sehr geehrte Damen und Herren,

Gentium S.r.l möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

- **Die Studie 15-007, bei der Defibrotid plus beste unterstützende Therapiemaßnahme (Best Supportive Care, BSC) mit BSC alleine zur Prophylaxe von VOD nach einer HSCT verglichen wurde, ist aufgrund der Ergebnisse einer Futility-Analyse gestoppt worden.**
- **Es wurde kein Effekt auf den primären Wirksamkeitsendpunkt des VOD-freien Überlebens bis Tag +30 nach der HSCT beobachtet**
- **Defitelio ist nicht zur Prophylaxe einer VOD anzuwenden.**

Hintergrund

Defibrotid ist eine Mischung aus Oligonukleotiden mit nachgewiesener antithrombotischer, fibrinolytischer, antiadhäsiver und entzündungshemmender Wirkung. Es wurde 2013 unter außergewöhnlichen Umständen unter dem Handelsnamen Defitelio zur Behandlung von schwerer hepatischer venookklusiver Erkrankung (VOD), die auch als sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) bezeichnet wird, bei hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) zugelassen. Es wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter ab 1 Monat.

Eine Prophylaxe-Studie (Studie 15-007) mit einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag als intravenöse Infusion wurde bei pädiatrischen Patienten (n = 198) sowie Erwachsenen (n = 174) nach einer HSCT durchgeführt. Die häufigsten Grunderkrankungen der Patienten waren akute lymphoblastische Leukämie (n = 100) bei 26,9 %, akute myeloische Leukämie (n = 96) bei 25,8 % bzw. Neuroblastom (n = 57) bei 15,3 %. Die Patienten wurden randomisiert zu Defibrotid plus BSC oder BSC alleine.

Die Studie wurde aufgrund einer Futility-Analyse gestoppt. Der primäre Endpunkt des VOD-freien Überlebens bis Tag +30 nach der HSCT wurde nicht erreicht; der Vergleich von Defibrotid plus BSC mit BSC alleine ergab keinen Unterschied. Die Kaplan-Meier-Schätzungen (95 %-KI) für das VOD-freie Überleben bis Tag +30 nach der HSCT betragen 66,8 % (57,8 %; 74,4 %) bei Defibrotid plus BSC bzw. 72,5 % (62,3 %; 80,4 %) bei BSC alleine. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests, der das VOD-freie Überleben im Laufe der Zeit zwischen den zwei Behandlungsarmen verglich, betrug 0,8504.

Bis Tag +30 nach der HSCT gab es 10/190 oder 5,7 % Todesfälle bei Defibrotid plus BSC und 5/182 oder 2,9 % Todesfälle bei BSC alleine. Eine ähnliche Anzahl der Teilnehmer mit Defitelio plus BSC, erlebten therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) (99,4 % gegenüber 100 %) und schwere TEAE (40,9 % gegenüber 35,1 %) im Vergleich zum Anteil der Teilnehmer mit BSC alleine.

Das bereits gut etablierte Risikoprofil von Defibrotid während der Behandlung von VOD beschreibt hauptsächlich Blutungen (einschliesslich, aber nicht beschränkt auf gastrointestinale Blutungen, Lungenblutungen und Epistaxis) und Hypotonie. Defibrotid steigert das Blutungsrisiko und sollte zurückgehalten bzw. gestoppt werden, wenn signifikante Blutungen auftreten.

In Anbetracht dieser Ergebnisse und unter Berücksichtigung des Risikoprofils wird Defitelio zur Prophylaxe von VOD nicht empfohlen.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
53175 Bonn
Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Kontaktinformationen des Unternehmens

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: 353 1 968 1631

(Ortstarif innerhalb der Republik Irland)

(außerhalb der Republik Irland kann ein Auslandstarif berechnet werden)

E-Mail: medinfo-int@jazzpharma.com

ProPharma Group (Medical Information Vendor/Call Center for Jazz Pharmaceuticals, Inc.)

Olliver Road

Richmond

North Yorkshire

DL10 5HX

United Kingdom

Mit freundlichen Grüßen



Dr Nora Drove, MD, MCB, MBA

VP Medical Affairs, Europe and International,

Jazz Pharmaceuticals, Inc.