



13/09/2022

## **Defitelio (defibrotid): Skal ikke brukes profylaktisk mot venookklusiv leversykdom (VOD) etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)**

Kjære helsepersonell,

I samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk ønsker Gentium S.r.l å informere om følgende:

### **Sammendrag**

- **Studien 15-007 har blitt stoppet på grunn av manglende nytteverdi. I studien ble defibrotid og beste støttende behandling (BSC) sammenlignet med BSC alene som profylakse mot VOD etter HSCT.**
- **Det ble ikke observert noe effekt på det primære endepunktet VOD-fri overlevelse ved dag +30 etter HSCT**
- **Defitelio skal ikke brukes som profylakse mot VOD**

### **Bakgrunn for sikkerhetsadvarselen**

Defibrotid er en oligonukleotidblanding med påviste antitrombotiske, fibrinolytiske, antiadhesjons- og antiinflammatoriske virkninger. Under handelsnavnet Defitelio ble legemidlet godkjent på særskilt grunnlag i 2013 for behandling av alvorlig venookklusiv leversykdom (VOD), også kjent som sinusoid obstruksjonssyndrom (SOS), i forbindelse med behandling med hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Defibrotid er indisert til voksne og ungdom, samt barn og spedbarn over 1 måned.

En profylaksestudie (Studie 15-007) hvor det ble benyttet en dose på 25 mg/kg/dag ved intravenøs infusjon, ble gjennomført på barn (n = 198) og voksne (n = 174) etter HSCT. De vanligste underliggende sykdommene til pasientene var akutt lymfatisk leukemi (n = 100) 26,9 %, akutt myelogen leukemi (n = 96) 25,8 % eller nevroblastom (n = 57) 15,3 %. Pasientene ble randomisert til defibrotid pluss beste støttende behandling (BSC) eller BSC alene.

Studien ble stoppet på grunn av manglende nytteverdi. Det primære endepunktet VOD-fri overlevelse ved dag +30 etter HSCT ble ikke nådd. Defibrotid pluss BSC sammenlignet med BSC alene viste ingen forskjell. Kaplan-Meier-estimatene (95 % KI) for VOD-fri overlevelse ved dag +30 etter HSCT var 66,8 % (57,8 %, 74,4 %) for defibrotid pluss BSC og 72,5 % (62,3 %, 80,4 %) for BSC alene. P-verdien fra den stratifiserte

logranktesten som sammenlignet VOD-fri overlevelse over tid i de to behandlingsarmene, var 0,8504.

Ved dag +30 etter HSCT var det 10/190 eller 5,7 % dødsfall i gruppen som fikk defibrotid pluss BSC, sammenlignet med 5/182 eller 2,9 % dødsfall blant de som bare fikk BSC. Deltakere som fikk defibrotid pluss BSC og deltakere som bare fikk BSC, opplevde i omtrent like stor grad behandlingsrelaterte bivirkninger (henholdsvis 99,4 % vs. 100 %) og alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger (henholdsvis 40,9 % vs. 35,1 %).

Den allerede veletablerte sikkerhetsprofilen til defibrotid ved behandling av VOD preges hovedsakelig av blødning (inkludert, men ikke begrenset til, gastrointestinal blødning, lungeblødning og neseblødning) og hypotensjon. Defibrotid øker blødningsrisikoen og bør pauses eller stoppes hvis det forekommer betydelig blødning.

På bakgrunn av disse resultatene og legemidlets sikkerhetsprofil anbefales ikke Defitelio brukt som profylakse mot VOD.

### **Oppfordring om å melde bivirkninger**

Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

For å øke sporbarheten til dette biologiske legemidlet skal navn og batchnummer tydelig angis i pasientjournalen og i eventuelle meldinger om mistenkte bivirkninger.

### **Firmaets kontaktopplysninger**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: +353 1 968 1631  
(lokalt telefonnummer i republikken Irland)  
(utenfor republikken Irland kan internasjonale samtaleavgifter påløpe)  
E-post: [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.com)

ProPharma Group (Medical Information Vendor/Call Center for Jazz Pharmaceuticals, Inc.)  
Olliver Road  
Richmond  
North Yorkshire  
DL10 5HX  
United Kingdom

Med vennlig hilsen



Dr Nora Drove, MD, MCB, MBA  
VP Medical Affairs, Europe and International,  
Jazz Pharmaceuticals, Inc.