

13/06/2022

## **Defitelio (defibrotid): Nepoužívajte na profylaxiu venookluzívneho ochorenia (*veno-occlusive disease, VOD*) po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (*hematopoietic stem-cell transplantation, HSCT*)**

Vážený zdravotnícky pracovník,

spoločnosť Gentium S.r.l, si vás po dohode s Európskou liekovou agentúrou a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv dovoľuje informovať o nasledovných skutočnostiach:

### **Súhrn**

- **Štúdia 15-007 porovnávajúca defibrotid v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou (*best supportive care, BSC*) so samotnou BSC na profylaxiu venookluzívneho ochorenia po HSCT bola zastavená z dôvodu neúčinnosti**
- **Nezistil sa žiadny účinok na primárny koncový ukazovateľ účinnosti - prežívanie bez vzniku venookluzívneho ochorenia do 30. dňa po HSCT**
- **Defitelio sa nemá používať ako profylaxia vzniku venookluzívneho ochorenia**

### **Základné informácie o bezpečnostnom probléme**

Defibrotid je zmes oligonukleotidov s preukázaným antitrombotickým, fibrinolytickým, antiadhezívnym a protizápalovým účinkom. Pod názvom Defitelio bol v roku 2013 registrovaný za mimoriadnych okolností na liečbu závažného venookluzívneho ochorenia (VOD) pečene, ktoré je známe aj ako sinusoidálny obštrukčný syndróm (*sinusoidal obstruction syndrome, SOS*) po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT). Liek je indikovaný dospelým a dospievajúcim, deťom a dojčatám vo veku nad 1 mesiac.

Profylaktická štúdia (Štúdia 15-007) v pediatrickej (n = 198) a dospeljej populácii (n = 174) po HSCT sa vykonala s dávkou 25 mg/kg/deň podanou vo forme intravenózneho infúzie. Najčastejšími primárnymi ochoreniami pacientov bola akútna lymfoblastová leukémia (n = 100, 26,9 %), akútna myeloidná leukémia (n = 96, 25,8 %) alebo neuroblastóm (n = 57, 15,3 %).

Pacienti boli randomizovaní do skupín liečených defibrotidom v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou (BSC) alebo samotnou BSC.

Štúdia bola ukončená z dôvodu neúčinnosti. Primárny koncový ukazovateľ prežívania bez vzniku venookluzívneho ochorenia do 30. dňa po HSCT sa nedosiahol; nezaznamenal sa žiadny rozdiel pri porovnaní defibrotidu v kombinácii s BSC a samotnej BSC. Kaplanove-Meierove odhady (95 % IS) prežívania bez vzniku venookluzívneho ochorenia do 30. dňa

po HSCT boli 66,8 % (57,8 %; 74,4 %) pri defibrotide v kombinácii s BSC a 72,5 % (62,3 %; 80,4 %) pri samotnej BSC. Hodnota p zo stratifikovaného log-rank testu, ktorý porovnával prežívanie bez vzniku venookluzívneho ochorenia v priebehu času medzi dvomi liečenými skupinami, bola 0,8504.

Do 30. dňa po HSCT sa vyskytlo 10/190 (alebo 5,7 %) úmrtí pri podávaní defibrotidu v kombinácii s BSC v porovnaní s 5/182 (alebo 2,9 %) úmrtiami v skupine so samotnou BSC. Porovnaním účastníkov, ktorým bol podávaný defibrotid v kombinácii s BSC a účastníkov, ktorým bola podávaná samotná BSC, sa pozorovali podobné pomery výskytu nežiaducich udalostí vznikajúcich pri liečbe (TEAE) (99,4 % v porovnaní so 100 %) a závažných TEAE (40,9 % v porovnaní s 35,1 %).

Už známy bezpečnostný profil defibrotidu počas liečby venookluzívneho ochorenia je charakteristický hlavne hemorágiou (vrátane, ale nie výlučne gastrointestinálnou hemorágiou, pľúcnou hemorágiou a expistaxou) a hypotenziou. Defibrotid zvyšuje riziko krvácania a v prípade výskytu významného krvácania sa má jeho podávanie prerušiť alebo ukončiť.

Vzhľadom na tieto výsledky a s ohľadom na bezpečnostný profil sa neodporúča používať Defitelio na profylaxiu venookluzívneho ochorenia.

### ***Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie***

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s používaním Defitelia na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv  
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie  
Kvetná ul. 11  
825 08 Bratislava 26  
Tel.: +421 2 507 01 206  
e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky.  
Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Aby sa zlepšila sledovateľnosť tohto biologického lieku, do záznamov pacienta a hlásenia podozrenia na nežiaduce reakcie sa má zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže.

### ***Kontaktné údaje spoločnosti***

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku Defitelio. Ak budete mať ďalšie otázky, alebo budete potrebovať doplňujúce informácie, obráťte sa, prosím, na:

Swixx Biopharma s.r.o.  
Pribinova 10  
811 09 Bratislava  
email: [medinfo.slovakia@swixxbiopharma.sk](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.sk)  
telefónne číslo: +421 220 833 600

alebo

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: +353 1 968 1631  
(miestne telefónne číslo na území Írska)  
(mimo územia Írska môže byť účtovaný poplatok za medzinárodný hovor)

E-mail: [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.com)

alebo

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

S pozdravom

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'N' and 'D' followed by a horizontal line.

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