



Belangrijke, niet-commerciële risico-
informatie over een farmaceutisch product

13 June 2022

Belangrijke risico-informatie: Defitelio (defibrotide): niet gebruiken als profylaxe voor veno-occlusieve ziekte (veno-occlusive disease, VOD) na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

Geachte heer / mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Jazz Pharmaceuticals u informeren over:

Samenvatting

- **Een studie met defibrotide is stopgezet vanwege ineffectiviteit. In deze studie werd defibrotide, plus de beste ondersteunende zorg (best supportive care, BSC), vergeleken met BSC als profylaxe voor VOD na HSCT**
- **Er is geen effect op het primaire effectiviteitseindpunt: VOD-overleving op dag +30 na HSCT**
- **Defibrotide dient niet te worden gebruikt als profylaxe voor VOD**

Aanvullende informatie

Defibrotide is een oligonucleotidemengsel met een aangetoonde antitrombotische, fibrinolytische, anti-adhesieve en anti-inflammatoire werking. Onder de handelsnaam Defitelio is het middel in 2013 onder uitzonderlijke omstandigheden toegelaten voor de behandeling van ernstige hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD). Ook wel bekend als sinusoidaal-obstructiesyndroom (SOS), bij hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Defibrotide is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen en zuigelingen in de leeftijd vanaf 1 maand.

Er is een onderzoek naar de profylactische werking van defibrotide voor VOD (Studie 15-007) uitgevoerd met een dosering van 25 mg/kg/dag via intraveneuze infusie bij pediatrische patiënten (n=198) en volwassenen (n=174) na HSCT. De meest voorkomende onderliggende aandoeningen van patiënten waren: acute lymfoblastische leukemie (n=100; 26,9%), acute myeloïde leukemie (n=96; 25,8%) of neuroblastoom (n=57; 15,3%).

De patiënten kregen door middel van randomisatie defibrotide plus de beste ondersteunende zorg (best supportive care, BSC) of alleen BSC toegewezen.

Het onderzoek werd stopgezet wegens ineffectiviteit. Het primaire effectiviteitseindpunt, VOD-overleving op dag +30 na HSCT, werd niet bereikt. Er bestond geen verschil bij vergelijking van defibrotide plus BSC met alleen BSC. De Kaplan Meier-schattingen (95%-BI's) van VOD-overleving op dag +30 na HSCT waren 66,8% (57,8%, 74,4%) bij defibrotide plus BSC en 72,5% (62,3%, 80,4%) bij alleen BSC. De p-waarde van de gestratificeerde log-rangordetoets, die de VOD-overleving in de twee behandelgroepen in de loop van de tijd vergeleek, was 0,8504.

Op dag +30 na HSCT waren er 10/190 (5,7%) sterfgevallen bij defibrotide plus BSC en 5/182 (2,9%) sterfgevallen bij alleen BSC. Vergelijkbare percentages van deelnemers met defibrotide plus BSC als met alleen BSC kregen tijdens de behandelingsperiode optredende bijwerkingen (TEAE's; respectievelijk 99,4% en 100%) en ernstige TEAE's (respectievelijk 40,9% en 35,1%).

Het reeds algemeen erkende veiligheidsprofiel van defibrotide tijdens de behandeling van VOD wordt hoofdzakelijk gekenmerkt door hemorragie (waaronder, maar niet beperkt tot, maag-darmbloedingen, longbloedingen en neusbloedingen) en hypotensie. Omdat defibrotide het risico op bloedingen verhoogt moet het gebruik ervan worden onderbroken of stopgezet als zich significante bloedingen voordoen.

Gezien deze resultaten, en rekening houdend met het veiligheidsprofiel, wordt het gebruik van Defitelio als profylaxe voor VOD afgeraden.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen die zich voordoen bij het gebruik van Defitelio, te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

Om de traceerbaarheid van dit biologische geneesmiddel te verbeteren moeten de naam en het batchnummer goed geregistreerd worden in het patiëntendossier en worden opgenomen bij melding van een vermoedelijke bijwerking.

Contact informatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Defitelio, kunt u contact opnemen met Medical Information van Jazz Pharmaceuticals, Inc., te bereiken via telefoonnummer 020 7176998 of via medinfo-int@jazzpharma.com

Met vriendelijke groet,

Medical Affairs, Europa en internationaal,
Jazz Pharmaceuticals, Inc.

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: hematologen (i.o.), internisten (i.o.), oncologen (i.o.), kinderhematologen (i.o.), kinderoncologen (i.o.), ziekenhuisapothekers (i.o.) van die centra die in Nederland stamceltransplantaties uitvoeren of nazorg verlenen.