

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL
FARMACO (AIFA)

13 giugno 2022

Defitelio (defibrotide): Non utilizzare per la profilassi della malattia veno-occlusiva (VOD) dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE)

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Gentium S.r.l, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desiderano informarLa di quanto segue:

Riassunto

- **Lo studio 15-007, che confrontava defibrotide più la migliore cura di supporto (BSC - Best supportive care) con la sola BSC come profilassi della malattia veno-occlusiva dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche, è stato interrotto per inutilità**
- **Non è stato osservato alcun effetto sull'endpoint primario di efficacia: sopravvivenza in assenza di VOD entro il giorno +30 dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche**
- **Defitelio non deve essere utilizzato come profilassi per la malattia veno-occlusiva**

Contesto

Defibrotide è una miscela di oligonucleotidi con dimostrata azione antitrombotica, fibrinolitica, antiadesiva e antinfiammatoria. Con il nome commerciale di Defitelio, è stata approvata in circostanze eccezionali nel 2013 per il trattamento della malattia veno-occlusiva (VOD) epatica severa nota anche come sindrome da ostruzione dei sinusoidi (SOS) nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Defitelio è indicato in adulti e in adolescenti, in bambini e lattanti oltre 1 mese di età.

Uno studio di profilassi (Studio 15-007) che ha utilizzato un dosaggio di 25 mg/kg/die mediante infusione endovenosa è stato condotto in pazienti pediatriche (n=198) e adulti (n=174) dopo TCSE. Le malattie sottostanti più comuni nei pazienti erano la leucemia linfoblastica acuta (n=100) 26,9%, la leucemia mieloide acuta (n=96) 25,8% o il neuroblastoma (n=57) 15,3%. I pazienti sono stati randomizzati a defibrotide più la migliore cura di supporto (BSC) o solo BSC.

Lo studio è stato interrotto per inutilità. L'endpoint primario di sopravvivenza in assenza di VOD entro il giorno +30 dopo TCSE non è stato soddisfatto; non sono state riscontrate differenze quando defibrotide più BSC è stato confrontato con solo BSC. Le stime di Kaplan-Meier (IC al 95%) della sopravvivenza libera da VOD entro il giorno +30 dopo TCSE erano del 66,8% (57,8%, 74,4%) per defibrotide più BSC e del 72,5% (62,3%, 80,4%) con solo BSC. Il valore p del test dei ranghi logaritmici stratificato che ha confrontato la sopravvivenza in assenza di VOD nel tempo tra i due bracci di trattamento era 0,8504.

Entro il giorno +30 dopo TCSE, si erano verificate 10/190 o il 5,7% di decessi, con defibrotide più BSC rispetto a 5/182 o il 2,9% di decessi, con BSC da sola. Percentuali simili di partecipanti che hanno ricevuto defibrotide più BSC e quelli che hanno ricevuto solo BSC hanno manifestato TEAE "eventi avversi associati al trattamento" (99,4% vs 100%, rispettivamente) e TEAE gravi (40,9% vs 35,1%, rispettivamente).

Il profilo di sicurezza già consolidato di defibrotide durante il trattamento della VOD è caratterizzato principalmente da emorragia (includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, emorragia gastrointestinale, emorragia polmonare ed epistassi) e ipotensione. Defibrotide aumenta il rischio di emorragie e deve essere sospeso o interrotto se si verificano emorragie significative.

Alla luce di questi risultati e tenendo conto del profilo di sicurezza, non si raccomanda l'uso di Defitelio come profilassi della VOD.

Invito alla segnalazione

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione spontanea, direttamente online sul sito <http://www.vigifarmaco.it> oppure seguendo le istruzioni al link <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale biologico, il nome e il numero di lotto devono essere chiaramente registrati nella cartella del paziente ed essere inclusi in ogni segnalazione di evento avverso sospetto.