

13/06/2022

Information transmise sous l'autorité la Direction de la Santé au Grand-Duché de Luxembourg

Communication directe aux professionnels de la santé

Defitelio (défibrotide) : ne pas utiliser en prophylaxie de la maladie veino-occlusive (MVO) après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH)

Cher professionnel de santé,

Genitum S.r.l, en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) et la Direction de la santé, Division de la pharmacie et des médicaments au Luxembourg, souhaiterait porter à votre connaissance les informations suivantes :

Résumé

- **L'étude 15-007 comparant le défibrotide associé aux meilleurs soins de support (MSS) versus MSS uniquement en prophylaxie de la MVO après une TCSH a été arrêtée en raison de l'absence de bénéfice .**
- **Aucun bénéfice n'a été observé sur le critère principal d'évaluation de la survie sans MVO au jour J +30 après la TCSH.**
- **Defitelio ne doit pas être utilisé en prophylaxie de la MVO.**

Informations générales sur la problématique de sécurité et recommandations

Le défibrotide est un mélange d'oligonucléotides ayant des effets antithrombotiques, fibrinolytiques, anti-adhésifs et anti-inflammatoires démontrés. Sous le nom commercial Defitelio, il a été approuvé « sous circonstances exceptionnelles » en 2013 pour le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelée syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). Il est indiqué chez les adultes et les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.

Une étude d'utilisation en prophylaxie (étude 15-007), ayant utilisé une dose de 25 mg/kg/jour administrée en perfusion intraveineuse, a été menée chez des patients pédiatriques (n = 198) et des patients adultes (n = 174) ayant reçu une TCSH. Les maladies principales les plus courantes chez les patients étaient les suivantes : leucémie aiguë lymphoblastique (n = 100) 26,9 %, leucémie aiguë myéloïde (n = 96) 25,8 % ou neuroblastome (n = 57) 15,3 %. Les patients ont été randomisés pour recevoir du défibrotide et les meilleurs soins de support (MSS), ou uniquement les MSS.

L'étude a été arrêtée en raison de l'absence de bénéfice . Le critère principal d'évaluation, la survie sans MVO au jour J +30 après la TCSH, n'a pas été atteint ; aucune différence n'a été observée entre le défibrotide associé aux MSS et les MSS

uniquement. La survie sans MVO à J+30 après la TCSH, estimée selon la courbe de Kaplan Meyer (IC à 95 %), était de 66,8 % (57,8 %, 74,4 %) dans le bras défibrotide associé aux MSS et de 72,5 % (62,3 %, 80,4 %) dans le bras MSS uniquement. La valeur p provenant du test de Mantel-Haenszel comparant la survie sans MVO dans le temps entre les deux bras de traitement était de 0,8504.

A J +30 après la TCSH, 10 patients sur 190 étaient décédés (5,7 %) dans le bras défibrotide associé aux MSS comparé à 5 patients sur 182 (2,9 %) dans le bras recevant les MSS uniquement. Des proportions similaires de participants du bras défibrotide associé aux MSS et du bras MSS uniquement ont rapporté des EILT (événements indésirables liés au traitement) (99,4 % vs 100 %, respectivement) et des EILT graves (40,9 % vs 35,1 %, respectivement).

Le profil de sécurité déjà bien établi du défibrotide lors du traitement de la MVO se caractérise principalement par des hémorragies (incluant notamment mais pas uniquement des hémorragies gastro-intestinales, hémorragies pulmonaires et épistaxis) et de l'hypotension. Le défibrotide augmente le risque de saignement et doit être interrompu ou arrêté en cas de saignement important.

Au vu de ces résultats, et compte-tenu du profil de sécurité, Defitelio n'est pas recommandé comme traitement prophylactique de la MVO.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation du défibrotide à :

- Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX E-Mail : crpv@chru-nancy.fr Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87

ou

- Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L1273 Luxembourg-Hamm E-Mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Tél. : (+352) 2478 5592

Lien pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les événements indésirables associés à l'utilisation du défibrotide peuvent également être notifiés au titulaire d'autorisation de mise sur le marché via les coordonnées ci-dessous.

Point de contact du titulaire Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

Tél : +353 1 968 1631

(numéro de téléphone local en République d'Irlande)

(en dehors de la République d'Irlande, des frais de communication internationale peuvent s'appliquer)

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

Cordialement,



Dr Nora Drove, MD, MCB, MBA
vice-présidente Affaires médicales, Europe et international,
Jazz Pharmaceuticals, Inc.