

13/06/2022

Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS

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/Chère professionnel(le) de la santé,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), Gentium S.r.l. souhaiterait porter à votre connaissance les informations suivantes :

Résumé

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

Informations générales

Le défibrotide est un mélange d'oligonucléotides ayant des effets antithrombotiques, fibrinolytiques, anti-adhésifs et anti-inflammatoires démontrés. Sous le nom commercial de Defitelio, il a été approuvé dans des circonstances exceptionnelles en 2013 pour le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également connue sous le nom de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) dans le cadre de la thérapie par 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 sous-jacentes 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 étaient randomisés pour recevoir du défibrotide associé aux meilleurs soins de support (MSS), ou uniquement les MSS.

L'étude a été arrêtée pour cause d'inutilité. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de 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-Cox stratifié 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 présenté 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, le 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 de Defitelio à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be. La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Defitelio peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited, par tél. au +353 1 968 1631, aupa e-mail à medinfo-int@jazzpharma.com.

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament biologique, la dénomination et le numéro de lot du produit doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient et mentionnés dans la déclaration des événements indésirables suspectés.

Demande d'informations complémentaires

Pour toute information complémentaire ou question sur le Defitelio, veuillez contacter :
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.