



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;  
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische  
Ärzttekammer; Landesärztekammern;  
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

**Datum:** 11.07.2022  
**Kontakt:** Mag. Rudolf Schranz  
**Tel:** +43(0)50555 36246  
**E-Mail:** rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

**Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen: Defitelio darf nicht zur Prophylaxe der hepatischen venookklusiven Erkrankung (VOD) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) angewendet werden**

**Defitelio 80 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**  
**Zulassungsnummer:** EU/1/13/878/001

Zulassungsinhaber: Gentium SpA

Wirksamer Bestandteil: Defibrotid

Defitelio wird angewendet für die Behandlung von schwerer hepatischer venookklusiver Erkrankung (VOD), die auch als sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) bezeichnet wird, bei hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT). Es wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter ab 1 Monat.

**Zusammenfassung:**

- Die Studie 15-007, welche Defibrotid plus beste unterstützende Therapiemaßnahme (Best Supportive Care, BSC) mit BSC alleine zur Prophylaxe von VOD nach einer HSCT verglichen hat wurde aufgrund einer Futility Analyse gestoppt
- Es wurde kein Effekt auf den primären Wirksamkeitsendpunkt des VOD-freien Überlebens bis Tag +30 nach der HSCT beobachtet
- Defitelio ist **nicht** zur Prophylaxe einer VOD anzuwenden.



## Hintergrund

Defibrotid ist eine Mischung aus Oligonukleotiden mit nachgewiesener antithrombotischer, fibrinolytischer, antiadhäsiver und entzündungshemmender Wirkung. Es wurde 2013 unter außergewöhnlichen Umständen unter dem Handelsnamen Defitelio zur Behandlung von schwerer hepatischer venookklusiver Erkrankung (VOD), die auch als sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) bezeichnet wird, bei hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) zugelassen. Es wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter ab 1 Monat.

Eine Prophylaxe-Studie (Studie 15-007) mit einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag als intravenöse Infusion wurde bei pädiatrischen Patienten (n = 198) sowie Erwachsenen (n = 174) nach einer HSCT durchgeführt. Die häufigsten Grunderkrankungen der Patienten waren akute lymphoblastische Leukämie (n = 100) bei 26,9 %, akute myeloische Leukämie (n = 96) bei 25,8 % bzw. Neuroblastom (n = 57) bei 15,3 %.

Die Patienten wurden randomisiert zu Defibrotid plus BSC oder BSC alleine.

Die Studie wurde aufgrund einer Futility Analyse gestoppt. Der primäre Endpunkt des VOD-freien Überlebens bis Tag +30 nach der HSCT wurde nicht erreicht; der Vergleich von Defibrotid plus BSC mit BSC alleine ergab keinen Unterschied. Die Kaplan-Meier-Schätzungen (95-%-KI) für das VOD-freie Überleben bis Tag +30 nach der HSCT betrugen 66,8 % (57,8 %; 74,4 %) bei Defibrotid plus BSC bzw. 72,5 % (62,3 %; 80,4 %) bei BSC alleine. Der p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests, der das VOD-freie Überleben im Laufe der Zeit zwischen den zwei Behandlungsarmen verglich, betrug 0,8504.

Bis Tag +30 nach der HSCT gab es 10/190 oder 5,7 % Todesfälle bei Defibrotid plus BSC und 5/182 oder 2,9 % Todesfälle bei BSC alleine. Eine ähnliche Anzahl der Teilnehmer mit Defitelio plus BSC, erlebten Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (TAUE, 99,4 % gegenüber 100 %) und schwere TAUE (40,9 % gegenüber 35,1 %) im Vergleich zum Anteil der Teilnehmer mit BSC alleine.

Das bereits gut etablierte Sicherheitsprofil von Defibrotid während der Behandlung von VOD beschreibt hauptsächlich Blutungen (einschliesslich, aber nicht beschränkt auf gastrointestinale Blutungen, Lungenblutungen und Epistaxis) und Hypotonie. Defibrotid steigert das Blutungsrisiko und sollte zurückgehalten bzw. gestoppt werden, wenn signifikante Blutungen auftreten.

In Anbetracht dieser Ergebnisse und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils wird Defitelio zur Prophylaxe von VOD nicht empfohlen.



Bundesamt für  
Sicherheit im  
Gesundheitswesen  
**BASG**



Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Defitelio dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 11.7.2022

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert.</p> <p>Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter <a href="http://www.basg.gv.at/amtssignatur">http://www.basg.gv.at/amtssignatur</a>.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>
--	---