

Lysaker, 02 Mai 2018

Azitromycin: økt forekomst av tilbakefall av hematologisk malignitet og mortalitet hos pasienter behandlet med azitromycin etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Kjære helsepersonell

Pfizer vil i samarbeid med det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk informere om følgende:

Sammendrag

- En klinisk studie kalt ALLOZITHRO¹ som undersøkte *langvarig bruk av azitromycin for å forhindre oblitererende bronkiolittsyndrom (BOS) hos pasienter som gjennomgikk allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) for hematologisk malignitet*, ble avsluttet tidligere enn planlagt etter at det ble sett en økt risiko for tilbakefall hos pasienter som tok azitromycin, sammenlignet med placebo.
- Selv om det ikke er avklart hvordan azitromycin kan ha bidratt til den observerte høyere forekomsten av hematologiske tilbakefall i studien, blir det konkludert med at langvarig azitromycineksponering etter HSCT kan medføre en risiko som er høyere enn forventede fordeler.
- Azitromycin er ikke godkjent for profylakse mot BOS hos pasienter som gjennomgår HSCT.

Bakgrunn for sikkerhetsinformasjonen

Den franske kliniske utprøvingen kalt ALLOZITHRO "Evaluation of the efficacy of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterans syndrome after allogenic hematopoietic stem cell transplantation" (N^o EudraCT: 2013-000499), støttet av Den franske akademiske institusjonen som er tilknyttet sykehus i Paris ("Assistance publique des hopitaux de Paris"), undersøkte om tidlig profylaktisk azitromycin ville forbedre overlevelse uten redusert lungekapasitet (airflow decline-free survival) 2 år etter HSCT.

Studiedesign: Denne utprøvingen var en randomisert, placebokontrollert, parallellgruppe-studie utført på 19 akademiske transplantasjonssentre i Frankrike. Pasienter inkludert i studien var 16 år eller eldre og gjennomgikk HSCT på grunn av hematologisk malignitet. Inkluderingsperioden var februar 2014 til august 2015. Totalt 480 pasienter ble randomisert: 243 pasienter skulle få azitromycin (250 mg) 3 ganger i uken i 2 år; 237 pasienter skulle få placebo i to år, med oppstart på tidspunktet for kondisjoneringsregimet. De immunmodulerende effektene av azitromycinbehandlingen ble evaluert ved bruk for langsiktig forebygging av BOS.

Viktige utfall og tiltak: Det primære effektendepunktet i ALLOZITHRO-utprøvingen var overlevelse uten redusert lungekapasitet (airflow decline-free survival) 2 år etter randomisering. De

viktigste sekundære endepunktene var totaloverlevelse og oblitererende bronkiolittsyndrom etter 2 år.

Resultater: Behandlingene i ALLOZITHRO-studien (azitromycin/placebo) ble avsluttet 26. desember 2016, dvs. tretten måneder etter fullført rekruttering. Ved gjennomgang av blindede data oppdaget det uavhengige rådet for data- og sikkerhetsovervåking (DSMB) en uventet ubalanse på tvers av de blindede gruppene med hensyn til antall hematologiske tilbakefall (77 versus 48 pasienter; justert HR (95 % KI) = 1,6 (1,12–2,4) for azitromycin og placebo). Tilgjengelige data frem til 26. april 2017 ble analysert. Forfatterne konkluderte med at blant pasienter som fikk allogen HSCT for hematologisk malignitet, førte tidlig administrering av azitromycin som profylakse til en lavere overlevelse uten redusert lungekapasitet (airflow decline-free survival) sammenlignet med placebo. Forfatterne bemerket at funnene var begrenset på grunn av tidlig avslutning av studien og andre faktorer. Forfatterne konkluderte med at potensialet for skader knyttet til tilbakefall krever ytterligere undersøkelser.

¹ Bergeron A et al. Effect of Azithromycin on Airflow Decline-Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Aug 8;318(6):557-566.

SIKKERHETSEVALUERING

En analyse av alle relevante, tilgjengelige data antyder at denne risikoen ikke gjelder for andre pasientpopulasjoner eller for godkjente indikasjoner ved kort- eller langvarig bruk.

Selv om en eksakt mulig mekanisme ikke er identifisert, og til tross for manglende støttende data, er dokumentasjonen fra denne randomiserte kliniske utprøvingen vurdert som solid nok til å anta at langvarig eksponering for azitromycin etter HSCT (utenfor godkjent indikasjon) kan være assosiert med en økt risiko for tilbakefall av hematologiske maligniteter.

Langvarig azitromycineksponering etter HSCT kan medføre en risiko som er høyere enn de forventede fordelene. Sikkerheten ved profylaktisk langvarig behandling med azitromycin er uvis.

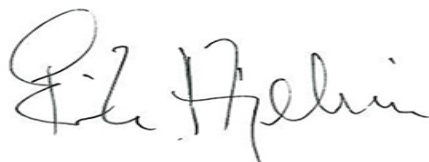
Rapportering av bivirkninger

- Bivirkninger rapporteres til RELIS i din helseregion (meldeskjema finnes på www.relis.no/meldeskjema og på www.legemiddelverket.no/meldeskjema)
- Kan i tillegg rapporteres til Pfizer AS, Postboks 3, 1324 Lysaker, telefon 67 52 61 00

Hvis du vil ha ytterligere informasjon kan du kontakte Erik Hjelvin, Pfizer AS på telefon 67 52 61 00.

Preparatomtalen for Azitromax er tilgjengelig hos Statens legemiddelverk; www.legemiddelsok.no

Vennlig hilsen
Pfizer AS



Erik Hjelvin
Medisinsk direktør