

27 april 2018

Azitromycin: Ökad frekvens av återfall i hematologiska maligniteter och mortalitet hos patienter som genomgått hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) och har behandlats med azitromycin

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket vill Pfizer AB informera er om följande:

Sammanfattning

- Den kliniska prövningen ALLOZITHRO¹ som undersökte *långtidsbehandling med azitromycin för att förhindra bronchiolitis obliterans-syndrom (BOS) hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) på grund av hematologisk malignitet* avbröts i förtid eftersom man observerade en högre risk för återfall efter behandling med azitromycin än efter behandling med placebo.
- Även om det är oklart hur azitromycin kan ha bidragit till den observerade högre frekvensen av hematologiska återfall i studien, har man dragit slutsatsen att långtidsexponering för azitromycin efter HSCT kan innebära risker som är större än den förväntade nyttan av behandlingen.
- Azitromycin är inte godkänt som profylaktisk behandling av BOS för patienter som genomgår HSCT.

Bakgrund till säkerhetsfrågan

I den franska kliniska prövningen ALLOZITHRO "*Evaluation of the efficacy of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterans syndrome after allogenic hematopoietic stem cell transplantation*" (EudraCT-nr 2013-000499), sponsrad av franska akademiska institutet tillhörande sjukhusen i Paris, "Assistance publique des hopitaux de Paris", undersökte man om tidigt insatt profylax med azitromycin gav bättre överlevnad utan försämrat luftflöde i 2 år efter HSCT.

Studiedesign: Denna studie var en randomiserad, placebokontrollerad prövning med parallella grupper som utfördes på 19 akademiska transplantationscentrum i Frankrike. Till studien rekryterades patienter som var 16 år eller äldre och som genomgick HSCT på grund av hematologisk malignitet. Rekryteringsperioden varade från februari 2014 till augusti 2015. Totalt randomiserades 480 patienter: 243 patienter till att få azitromycin (250 mg)

3 ggr/vecka i två år och 237 patienter till att få placebo i två år, med början vid konditioneringsbehandlingen. De immunmodulerande effekterna av azitromycinbehandlingen utvärderades vid användning som långtidsprevention av BOS.

Viktiga resultat och åtgärder: Det primära effektmåttet i ALLOZITHRO-prövningen var tiden utan försämrat luftflöde 2 år efter randomisering. De viktigaste sekundära effektmåtten var total överlevnad och bronchiolitis obliterans-syndrom efter 2 år.

Resultat: Behandlingarna i ALLOZITHRO-studien (azitromycin/placebo) avbröts den 26:e december 2016, dvs. tretton månader efter att rekryteringen avslutats. Vid en granskning av blindade data upptäckte den fristående säkerhetskommittén en oväntad obalans vad gällde antalet återfall i hematologisk sjukdom i de blindade grupperna (77 respektive 48 patienter; justerat HR (95 % CI) = 1,6 (1,12–2,4) för azitromycin och placebo. Tillgängliga data till och med den 26 april 2017 analyserades. Författarna drog slutsatsen att bland patienter som genomgick allogen HSCT på grund av hematologisk malignitet resulterade tidig profylaktisk administrering av azitromycin i en kortare tid utan försämrat luftflöde än vad som var fallet med placebo. Författarna noterade att slutsatserna begränsades för att prövningen avbrutits i förtid och andra faktorer. Författarna konkluderade att den potentiella risken för skada på grund av återfall behöver utredas ytterligare.

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.

UTVÄRDERING AV SÄKERHETSFRÅGAN

Analys av alla relevanta tillgängliga data tyder inte på att denna risk gäller för andra patientpopulationer eller vid de godkända indikationerna för kort- och långtidsanvändning.

Även om någon exakt och möjlig mekanism ännu inte identifierats, och trots att det inte finns några ytterligare understödande data, anses beläggen från denna randomiserade kliniska prövning vara tillräckligt starka för att anta att (off label) långtidsexponering för azitromycin efter HSCT kan medföra en ökad risk för återfall i hematologiska maligniteter.

Långtidsanvändning av azitromycin efter HSCT kan innebära risker som överstiger den förväntade nyttan med behandlingen. Säkerheten med profylaktisk långtidsbehandling med azitromycin i denna patientgrupp är ifrågasatt.

Biverkningsrapportering

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se).

Kontakt på Pfizer AB

För ytterligare information eller vid frågor var god kontakta Pfizer medicinska information på följande nummer: 08-550 52 000 eller e-post: eumedinfo@pfizer.com

Med vänlig hälsning,

Christoph Varenhorst MD, PhD



Country Medical Director, Pfizer AB, Sverige