



Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf.: 44 20 11 00
Fax: 44 20 11 02
www.pfizer.dk
CVR.nr. 66351912

Pfizer Danmark

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København SV
ATT.: Jens Lichtenberg

2. maj 2018

Azithromycin: Øget forekomst af recidiv af hæmatologiske maligniteter og dødelighed hos patienter, som har fået foretaget hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) og fået behandling med azithromycin

Kære sundhedspersonale,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen vil Pfizer på vegne af indehavere af markedsføringstilladelser for produkter indeholdende azithromycin gerne informere om følgende:

Resumé

- Et klinisk forsøg ALLOZITHRO¹ som undersøgte *langtidsbehandling med azithromycin til forebyggelse af bronchiolitis obliterans syndrom (BOS) hos patienter, som har fået foretaget hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) for hæmatologiske maligniteter* blev stoppet før tid efter øget forekomst af recidiv af hæmatologisk malignitet hos patienter, der fik azithromycin sammenlignet med patienter, der fik placebo.
- Selvom det ikke står klart, hvordan azithromycin kan have bidraget til den højere hyppighed af hæmatologisk recidiv, der blev observeret i studiet, konkluderes det, at langtidseksponering for azithromycin efter HSCT kan inkludere risici, som overstiger de forventede fordele.
- Azithromycin er ikke godkendt til forebyggelse af BOS hos patienter, som har fået foretaget HSCT.

Baggrund for sikkerhedsproblemstillingen

Det franske kliniske forsøg benævnt ALLOZITHRO "Evaluation of the efficacy of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterans syndrome after allogenic hematopoietic stem cell transplantation" (EudraCT-nr.: 2013-000499), som blev sponsoreret af den Franske Akademiske Institution tilhørende Hospitaler i Paris "Assistance publique des hopitaux de Paris" undersøgte, om tidlig profylaktisk behandling med azithromycin forbedrede overlevelse uden fald i airflow 2 år efter HSCT.

Forsøgsdesign: Dette forsøg var et randomiseret, placebokontrolleret parallelgruppeforsøg udført på 19 akademiske transplantationscentre i Frankrig. De inkluderede patienter på 16 år eller derover havde fået foretaget HSCT på grund af hæmatologisk malignitet. Inklusionsperioden var fra februar 2014 til august 2015. I alt 480 patienter blev randomiseret: 243 patienter fik azithromycin (250 mg) 3 gange om ugen i 2 år, og 237 patienter fik placebo i to år med start på tidspunktet for konditioneringsregimet.

De immunmodulerende virkninger af behandling med azithromycin blev evalueret for anvendelse til langtidsprofylakse af BOS.

Primære- og vigtigste sekundære endepunkter: Det primære endepunkt for ALLOZITHRO-forsøget var overlevelse uden fald i *airflow* 2 år efter randomisering. De vigtigste sekundære endepunkter var samlet overlevelse og bronchiolitis obliterans syndrom efter 2 år.

Resultater: Forsøgsbehandlingerne (azithromycin/placebo) i ALLOZITHRO blev stoppet den 26. december 2016, dvs. 13 måneder efter endt rekruttering. Ved gennemgang af de blindede data bemærkede den uafhængige dataovervågningskomité (DSMB) en uventet ubalance i antallet af hæmatologisk recidiv (77 vs. 48 patienter; justeret HR (95 % CI) = 1,6 (1,12 – 2,4) for henholdsvis azithromycin og placebo). Tilgængelige data til og med 26. april 2017 blev analyseret. Forfatterne konkluderede, at tidlig administration af azithromycin, som profylakse, blandt de patienter som fik foretaget allogen HSCT til behandling af en hæmatologisk malignitet, resulterede i nedsat overlevelse uden fald i *airflow* sammenlignet med placebo. Forfatterne bemærkede, at fundene var begrænset af forsøgets tidlige afslutning samt andre faktorer. Forfatterne konkluderede, at yderligere forskning er nødvendig for at fastlægge den potentielle skade som følge af recidiv.

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.

EVALUERING AF SIKKERHED

En analyse af alle relevante tilgængelige data understøtter ikke, at denne risiko gælder for andre patientpopulationer eller for godkendte indikationer til kortvarig og langvarig anvendelse.

På trods af at det ikke er muligt at påpege en mekanisme eller finde andre understøttende data, er evidensen fra dette randomiserede kliniske forsøg tilstrækkelig stærk til at formode, at langvarig eksponering for azitromycin (off-label) efter HSCT kan være forbundet med en øget risiko for recidiv af hæmatologisk malignitet.

Langvarig eksponering for azitromycin efter HSCT kan inkludere risici, som overstiger de forventede fordele. Sikkerheden ved profylaktisk langvarig behandling med azitromycin i denne patientgruppe er tvivlsom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger er vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

Firmakontakt

Alternativt, kan mistanke om bivirkninger også rapporteres til indehaveren af markedsføringstilladelsen ved brug af nedenstående kontaktoplysninger. Hvis De har yderligere spørgsmål eller har brug for yderligere oplysninger, bedes De kontakte:

Firma	Produktnavn	e-mail	Telefon
Pfizer ApS	Zitromax®	EUMEDINFO@pfizer.com	+45 4420 1100
TEVA Denmark A/S	Azithromycin "Teva"	info@tevapharm.dk	+45 4498 5511
Jubilant Pharmaceuticals nv	Azithromycin "Jubilant"	ra@jubil.be	+32 9 233 1404
Krka Sverige AB	Azithromycin "Krka"	Info.se@krka.biz	+46 8643 2162
Sandoz A/S	Azithromycin "Sandoz"	Info.danmark@sandoz.com	+45 6395 1000
Stada Nordic ApS	Azithromycin "Stada"	mail@stada.dk	+45 4485 9999

Med venlig hilsen



Troels Reiche
Country Medical Director
Pfizer ApS