

Atsitromysiinihoitoa saaneiden kantasolusiirtopotilaiden lisääntynyt hematologisten syöpien uusiutumisen ja kuoleman riski

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tällä tiedotteella, jonka lähettämisestä on sovittu Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Fimean kanssa, atsitromysiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien haltijat haluavat tiedottaa seuraavaa:

Tiivistelmä

- **Kliininen tutkimus ALLOZITHRO¹, jossa tutkittiin atsitromysiinin pitkäaikaiskäyttöä obliteroivan bronkioliitin (BOS) estohoidossa hematologisen syövän vuoksi tehdyn allogeenisen kantasolusiirron jälkeen, keskeytettiin pian sen jälkeen, kun atsitromysiiniä saaneiden potilaiden taudin uusiutumisriskin havaittiin lisääntyneen lumeryhmään verrattuna.**
- **Vaikka ei ole selvää, miten atsitromysiini olisi voinut myötävaikuttaa tutkimuksessa havaittuun hematologisen taudin uusiutumisriskin lisääntymiseen, päätelmä oli, että kantasolusiirron jälkeiseen pitkäaikaiseen atsitromysiinialtistukseen saattaa liittyä odotettavissa olevia hyötyjä suurempi riski.**
- **Atsitromysiiniä ei ole hyväksytty käytettäväksi obliteroivan bronkioliitin (BOS) estohoitoon allogeenisen kantasolusiirron jälkeen.**

Taustatietoja turvallisuutta koskevista huolenaiheista

Ranskalaisessa kliinisessä ALLOZITHRO-tutkimuksessa *"Atsitromysiinin tehon arviointi obliteroivan bronkioliitin (BOS) estohoidossa allogeenisen kantasolusiirron jälkeen (Evaluation of the efficacy of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterations syndrome after allogenic hematopoietic stem cell transplantation)"* (EudraCT-nro: 2013-000499), jota sponsoroi ranskalainen, Pariisin sairaaloiden akateeminen laitos "Assistance publique des hopitaux de Paris", selvitettiin, pidentääkö varhaisvaiheen (estohoitona annettu) atsitromysiinihoito elinaikaa ilman hengityksen vaikeutumista kaksi vuotta kantasolusiirron jälkeen.

Tutkimusasetelma: Tämä satunnaistettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu tutkimus tehtiin Ranskassa 19 akateemisessa kantasolusiirtokeskuksessa. Tutkimukseen otetut potilaat olivat vähintään 16-vuotiaita ja he olivat saaneet kantasolusiirron hematologisen syövän vuoksi. Potilaiden rekrytointijakso oli helmikuusta 2014 elokuuhun 2015. Yhteensä 480 potilasta satunnaistettiin: 243 potilasta satunnaistettiin saamaan atsitromysiiniä (250 mg) kolme kertaa viikossa kahden vuoden ajan, ja 237 potilasta satunnaistettiin saamaan lumehoitoa kahden vuoden ajan. Atsitromysiinihoidon immunomoduloivia vaikutuksia arvioitiin obliteroivan bronkioliitin pitkäaikaisessa estohoidossa.

Keskeiset hoitotulokset ja mittarit: ALLOZITHRO-tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli elinaika ilman hengityksen vaikeutumista kaksi vuotta satunnaistamisen jälkeen. Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselinaika ja obliteroiva bronkioliitti kaksi vuotta hoidon jälkeen.

Tulokset: ALLOZITHRO-tutkimuksen hoidot (atsitromysiini/lumelääke) keskeytettiin 26.12.2016 eli 13 kuukautta rekrytoinnin päättymisen jälkeen. Turvallisuusseurannasta vastaava riippumaton elin (data and safety monitoring board, DSMB) havaitsi sokkoutettujen tietojen tarkastelussa vaikea-asteisten häirtäapahtumien odottamattoman epätasapainon sokkoutettujen ryhmien hematologisten relapsien lukumäärässä (77 vs. 48 potilasta, korjattu HR (95% CI) 1,6 (1,12–2,4) atsitromysiini/lumelääke). Kaikki 26.4.2017 mennessä kertynyt tutkimustieto on analysoitu. Tutkimuksen tekijät päättelivät, että hematologisen syövän vuoksi allogeenisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden elinaika ilman hengityksen vaikeutumista varhaisvaiheen atsitromysiinihoitoa saaneilla potilailla oli lyhyempi ja kuolleisuus 2 vuoden kohdalla suurempi kuin lumehoitoa saaneilla potilailla. He totesivat, että tutkimuksen keskeyttäminen ja muut tekijät rajoittivat löydöksiä. He päättelivät, että mahdollinen relapsiin liittyvä haitta edellyttää lisätutkimuksia.

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.

TURVALLISUUTTA KOSKEVIEN HUOLENAIHEIDEN ARVIOINTI

Kaikki käytettävissä oleva tieto on analysoitu tarkoin ja sen perusteella tämä riski ei koske muita potilasryhmiä eikä lyhyt- tai pitkäaikaishoitoa atsitromysiinille hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Vaikka tarkkaa mahdollista mekanismia ei kyetty tunnistamaan, niin tästä satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta saatu näyttö on sitä tukevien tietojen puuttumisesta huolimatta riittävän vahva olettamalle, että kantasolusiirron jälkeiseen pitkäaikaiseen atsitromysiinin (off-label) käyttöön saattaa liittyä hematologisten syöpien lisääntynyt uusiutumiseriski.

Kantasolusiirron jälkeiseen pitkäaikaiseen atsitromysiinialistukseen saattaa liittyä suuremmat riskit, kuin mitä ovat odotetut hyödyt. Profylaktisen pitkäaikaisen atsitromysiinihoidon turvallisuus tässä potilasryhmässä on kyseenalaistettu.

Raportointipyyntö

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista Fimealle osoitteella:

www-sivusto: www.fimea.fi

tai

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

Myyntiluvan haltijoiden yhteystiedot

Vaihtoehtoisesti epäillyt haittavaikutukset voi raportoida myös suoraan myyntiluvan haltijalle (ks. yhteystiedot alla).

Lisäkysymyksiin vastaa ja lisäinformaatiota antaa myyntiluvan haltija:

| Myyntiluvan haltija | Lääkevalmisteen nimi | Email | Puhelinnumero |
|---------------------------|------------------------------|---|-----------------------------------|
| KRKA, d.d., Novo mesto | Azithromycin Krka | Krka Finland Oy Info.FI@krka.biz | 020 754 5330 |
| Mylan AB | Azithromycin Mylan | PV.Finland@mylan.com | 020 720 9555 |
| Orion Corporation | Azithromycin Orion | pharmacovigilance@orionpharma.com | 010 439 8250 Fax: 010 426 3739 |
| TEVA Sweden AB | Azithromycin ratiopharm | ratiopharm Oy safety.finland@tevaeu.com | 020 180 5900 |
| Sandoz A/S | Azithromycin Sandoz | info.suomi@sandoz.com | 010 613 3400 |
| Stada Arzneimittel AG | Azithromycin Stada | Stada Nordic ApS stada@stada.fi | 020 741 6888 |
| Pfizer Oy | Zithromax ja Zithromax IV | FIN.AEReporting@pfizer.com | (09) 4300 40 |