

Pfizer Pharma PFE GmbH

Dr. Dana Keller
Stufenplanbeauftragte

Linkstraße 10 | 10785 Berlin
Postfach 61 01 94 | 10922 Berlin
Tel.: +49 30 55 00 55-54332
Fax. +49 30 55 00 54 52316
dana.keller@pfizer.com

Berlin, 02.05.2018

**Azithromycin:
Erhöhte Rezidivrate für hämatologische
Malignome und Mortalität bei Patienten nach
hämatopoetischer Stammzelltransplantation
(HSZT) unter Azithromycin**



Sehr geehrte Damen und Herren,

in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie die Pfizer Pharma PFE GmbH über folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

- Die klinische Studie ALLOZITHRO¹, welche die *Langzeitbehandlung mit Azithromycin zur Prävention des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) zur Behandlung hämatologischer Malignome untersuchte*, wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem eine erhöhte Rezidivrate bei mit Azithromycin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo festgestellt worden war.
- Obwohl nicht klar ist, wie Azithromycin zur in der Studie beobachteten erhöhten Rate für hämatologische Malignome beigetragen haben könnte, wird der Schluss gezogen, dass eine Langzeitbehandlung mit Azithromycin nach einer HSZT mögliche Risiken bergen könnte, die den erwarteten Nutzen übersteigen.
- Azithromycin ist nicht für die prophylaktische Behandlung des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) bei Patienten nach einer HSZT zugelassen.

www.pfizer.de

Geschäftsführer: Dr. Andreas Ludäscher, Peter Albiez, Dr. Gabriela Bodea, Martin Fensch, Carel Janssen, Kathrin Klär-Arlt, Dr. Peter-Andreas Löschmann, Patric Schulz – Berlin, Amtsgericht Charlottenburg HRB: 163302 B

Bankverbindung: CITIBANK FRANKFURT (IBAN DE08502109000216963016; BIC CITIDEFF)

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Die in Frankreich durchgeführte klinische Studie ALLOZITHRO „*Evaluation of the efficacy of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*“ (EudraCT-Nr.: 2013-000499), die von der französischen Universitätsstiftung der Pariser Kliniken „Assistance publique des hopitaux de Paris“ finanziert wurde, untersuchte, ob eine frühzeitige prophylaktische Behandlung mit Azithromycin das Überleben ohne Verschlechterung des Luftstroms 2 Jahre nach einer HSZT verbessern könnte.

Studiendesign: Es handelte sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie an 19 akademischen Transplantationszentren in Frankreich. Aufgenommen wurden Patienten ab 16 Jahren nach HSZT aufgrund von hämatologischen Malignomen. Die Patientenaufnahme erfolgte im Zeitraum Februar 2014 bis August 2015. Insgesamt 480 Patienten wurden randomisiert: 243 Patienten erhielten 2 Jahre lang 3-mal wöchentlich Azithromycin (250 mg), 237 Patienten erhielten 2 Jahre lang Placebo, ab dem Zeitpunkt des Konditionierungsregimes. Es wurde die immunmodulatorische Wirkung der Behandlung mit Azithromycin zur langfristigen Prävention von BOS bewertet.

Wichtigste Endpunkte und Messungen: Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit der ALLOZITHRO-Studie war das Überleben ohne Verschlechterung des Luftstroms 2 Jahre nach der Randomisierung. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren Gesamtüberleben und Bronchiolitis-obliterans-Syndrom nach 2 Jahren.

Ergebnisse: Die Behandlungen (Azithromycin/Placebo) der ALLOZITHRO-Studie wurden am 26. Dezember 2016, 13 Monate nach dem Abschluss der Patientenaufnahme, abgebrochen. Nach Prüfung der verblindeten Daten stellte der unabhängige Datenüberwachungsausschuss (data and safety monitoring board, DSMB) ein nicht vorhergesehenes Ungleichgewicht in der Anzahl hämatologischer Rezidive über die verblindeten Behandlungsgruppen hinweg fest (77 gegenüber 48 Patienten; angepasste HR [95%-KI] = 1,6 [1,12–2,4] für Azithromycin und Placebo). Die bis 26. April 2017 verfügbaren Daten wurden analysiert. Die Autoren zogen den Schluss, dass eine frühzeitige Behandlung mit Azithromycin als Prophylaxe bei Patienten nach allogener HSZT zur Behandlung hämatologischer Malignome zu einem schlechteren Überleben ohne Verschlechterung des Luftstroms führte als Placebo. Die Autoren stellten fest, dass die Aussagekraft der Ergebnisse durch die frühzeitige Beendigung der Studie und andere Faktoren eingeschränkt sei. Sie folgerten, dass eine potenzielle Gesundheitsschädigung durch Rezidive weiter untersucht werden müsse.

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.



BEWERTUNG DER SICHERHEITSBEDENKEN

Nach Analyse aller relevanten verfügbaren Daten findet sich keine Evidenz, dass dieses Risiko auf andere Patientenpopulationen oder auf zugelassene Indikationen für die kurz- oder langfristige Anwendung extrapoliert werden kann.

Auch wenn der zugrunde liegende mögliche Mechanismus noch nicht abschließend geklärt ist und trotz des Fehlens anderer unterstützender Daten, wird die Evidenz aus dieser randomisierten klinischen Studie als stark genug eingestuft, um daraus einen Zusammenhang für ein erhöhtes Risiko für Rezidive eines hämatologischen Malignoms bei einer (Off-label)-Langzeitbehandlung mit Azithromycin nach einer HSZT abzuleiten.

Die Langzeitbehandlung mit Azithromycin nach einer HSZT kann Risiken bergen, die den erwarteten Nutzen übersteigen. Die Sicherheit einer prophylaktischen Langzeitbehandlung mit Azithromycin ist in dieser Patientengruppe in Frage gestellt.

Ansprechpartner im Unternehmen

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Vermutete Nebenwirkungen können unter Verwendung der unten genannten Daten an die Inhaber der Zulassung gemeldet werden. Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, kontaktieren Sie bitte:

Unternehmen	Bezeichnung der Arzneimittel	E-Mail	Fax
Pfizer Pharma PFE GmbH Linkstr. 10 10785 Berlin	Zithromax 250 mg Filmtabletten, Zul.-Nr. 37174.00.00 Zithromax 500 mg Filmtabletten, Zul.-Nr. 37174.01.00 Ultreon, Filmtabletten, Zul.-Nr. 37344.00.00 Zithromax Trockensaft, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Zul.-Nr. 25156.00.01	eumedinfo@pfizer.com	0800 183 0898

Meldepflicht – national

Bitte melden Sie weiterhin alle vermuteten Arzneimittelnebenwirkungen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über das nationale Spontanmeldesystem elektronisch über die Website:

www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden

oder schriftlich an die Postadresse:

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

oder per Fax 0228-207 5207.



Dieses Arzneimittel unterliegt keiner zusätzlichen Überwachung.

Mit freundlichen Grüßen

Pfizer Pharma PFE GmbH

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Dana Keller".

Dr. Dana Keller
Teamlead Drug Safety
Stufenplanbeauftragte/
Graduated Plan Officer

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Dr. med. Anne Eberhard, MPH".

Dr. med. Anne Eberhard, MPH
Senior Medical Director