

Азитроміцин: підвищена частота рецидивів гематологічних злоякісних новоутворень та смертності у пацієнтів з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT) при застосуванні азитроміцину

Шановні медичні працівники,

ТОВ «Тева Україна» за погодженням з Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) та Державним експертним центром повідомляє про наступне:

Резюме

- Клінічне дослідження ALLOZITHRO¹, в якому вивчалася довготривале застосування азитроміцину для профілактики синдрому облітеруючого бронхіоліту (СОБ) у пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями, які перенесли аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), було передчасно припинене після виявлення підвищеного ризику рецидивів у пацієнтів, які застосовували азитроміцин, порівняно з плацебо.
- Хоча наразі незрозуміло, яким чином азитроміцин міг спричинити підвищення спостережуваної частоти гематологічних рецидивів протягом цього дослідження, було зроблено висновок, що довготривале застосування азитроміцину після ТГСК може становити ризик, який перевищує очікувану користь.
- Азитроміцин не зареєстрований для профілактики СОБ у пацієнтів, які перенесли ТГСК.

Довідкова інформація щодо проблеми безпеки

Французьке клінічне дослідження ALLOZITHRO «Оцінка ефективності азитроміцину для профілактики синдрому облітеруючого бронхіоліту після аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин» (№ EudraCT: 2013-000499), спонсоване французьким академічним закладом паризької асоціації лікарень Assistance Publique des Hopitaux de Paris, вивчало, чи може раннє профілактичне застосування азитроміцину покращити виживаність пацієнтів без зниження вільного потоку повітря (airflow decline-free survival) протягом 2 років після ТГСК.

Дизайн дослідження: рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах проводилося в 19 академічних центрах трансплантації у Франції. До нього були залучені пацієнти у віці 16 років та старше, які перенесли ТГСК у зв'язку із гематологічним злоякісним новоутворенням. Набір пацієнтів тривав з лютого 2014 р. до серпня 2015 р. Загалом було рандомізовано 480 пацієнтів: 243 пацієнтам був призначений азитроміцин (250 мг) 3 рази на тиждень протягом 2 років; 237 пацієнтам було призначено плацебо протягом двох років, починаючи з періоду підготовки до трансплантації.

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

Імуномодулююча дія азитроміцину оцінювалась при довготривалому застосуванні для профілактики СОБ.

Основні критерії оцінки та вимірювання

Первинною кінцевою точкою дослідження ALLOZITHRO була виживаність пацієнтів без зниження вільного потоку повітря (airflow decline-free survival) протягом 2 років після рандомізації. Основні вторинні кінцеві точки включали загальну виживаність та наявність синдрому облітеруючого бронхіоліту через 2 роки.

Результати:

Дослідження ALLOZITHRO (азитроміцин/плацебо) було припинено 26 грудня 2016 р., тобто, через тринадцять місяців після завершення набору пацієнтів для участі в дослідженні. Після перегляду засліплених даних Незалежний комітет з контролю даних та безпеки виявив неочікувану різницю між групами щодо кількості випадків гематологічних рецидивів (77 порівняно з 48 пацієнтами; скориговане відношення ризику (95% ДІ) = 1,6 (1,12-2,4) для азитроміцину та плацебо).

Наявні дані були проаналізовані до 26 квітня 2017 р. Автори дійшли висновку, що серед пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями, які перенесли алогенну ТГСК, раннє застосування азитроміцину в якості профілактики призвело до гірших показників виживаності без зниження вільного потоку повітря порівняно із застосуванням плацебо. Автори зазначили, що ці висновки обмежені передчасним припиненням дослідження та іншими факторами, та дійшли висновку, що потенційний ризик рецидивів потребує подальшого дослідження.

Аналіз усіх відповідних наявних даних не свідчить про те, що цей ризик застосовується до інших груп пацієнтів або затверджених показань для короткочасного та тривалого застосування азитроміцину.

Незважаючи на те, що точний потенційний механізм залишається невстановленим, та відсутня інша підтверджуюча інформація, дані цього рандомізованого клінічного дослідження вважаються достатньо переконливими, щоб припустити, що тривале застосування азитроміцину (поза зареєстрованими показаннями) після ТГСК може бути пов'язане з підвищеним ризиком рецидивів гематологічних злоякісних новоутворень.

Тривала експозиція азитроміцину після ТГСК може становити ризики, які перевищують очікувану користь. Тому для даної групи пацієнтів безпека профілактичного довготривалого застосування азитроміцину ставиться під сумнів.

Надання повідомлень про випадки побічних реакцій

Будь ласка, повідомляйте про будь-які підозрювані побічні реакції до ДП «Державний експертний центр МОЗ України» за тел. 044 202 17 00.

Електронна форма карти-повідомлення знаходиться за посиланням <https://aisf.dec.gov.ua/>

Контактна інформація компанії

Якщо у вас виникли запитання або потрібна додаткова інформація, ви можете звернутися до ТОВ «Тева Україна» за тел. +38044 594 7080; +38050 384 34 28 або за електронною адресою Safety.Ukraine@teva.ua.