

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

*Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG*

**Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

**Azithromycine: verhoogd aantal recidieven van hematologische maligniteiten en verhoogde mortaliteit bij patiënten die na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) met azithromycine werden behandeld**

Geachte Gezondheidszorgbeoefenaar,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), willen de betrokken vergunninghouders, vermeld in bijgevoegde tabel, u over het volgende informeren:

**Samenvatting**

- Een klinisch onderzoek ALLOZITHRO<sup>1</sup>, dat de *langetermijnbehandeling met azithromycine onderzocht om het bronchiolitis obliterans syndroom (BOS) te voorkomen bij patiënten die een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) voor hematologische maligniteiten ondergingen*, werd vroegtijdig stopgezet nadat, vergeleken met placebo, een verhoogd risico van recidieven werd opgemerkt bij patiënten die azithromycine innamen.
- Hoewel het niet duidelijk is hoe azithromycine tot het verhoogd aantal van hematologische recidieven in het onderzoek zou hebben bijgedragen, werd besloten dat de *langetermijnblootstelling aan azithromycine na HSCT risico's met zich mee kan brengen die de verwachte voordelen overtreffen*.
- **Azithromycine is niet goedgekeurd voor de profylaxe van BOS bij patiënten die HSCT ondergaan.**

**Algemene informatie met betrekking tot de veiligheid**

Het Frans klinisch onderzoek met de naam ALLOZITHRO "*Evaluation of the efficacy of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterans syndrome after allogenic hematopoietic stem cell transplantation*" (N° EudraCT: 2013-000499), gesponsord door het Frans academisch instituut (behorend tot de Ziekenhuizen in Parijs, "Assistance publique des hôpitaux de Paris"), onderzocht of een vroegtijdige profylactische behandeling met azithromycine de overleving zonder afname van de ademhalingscapaciteit 2 jaar na HSCT zou verbeteren.

**Opzet van het onderzoek:** Deze studie was een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met parallele groepen dat in 19 academische transplantatiecentra in Frankrijk werd uitgevoerd. De geïncludeerde patiënten waren 16 jaar of ouder en ondergingen wegens hematologische maligniteiten een HSCT. De inclusieperiode liep van februari 2014 tot augustus 2015. In totaal werden 480 patiënten gerandomiseerd: 243 patiënten zouden gedurende 2 jaar driemaal wekelijks azithromycine (250 mg) krijgen; 237 patiënten zouden gedurende 2 jaar placebo krijgen, vanaf de voorbereidende behandeling. De immunomodulerende effecten van de azithromycine-therapie werden geëvalueerd wanneer het voor de langetermijnpreventie van BOS werd gebruikt.

---

<sup>1</sup> 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.

**Belangrijkste uitkomsten en maatregelen:** Het primair eindpunt van doeltreffendheid van het ALLOZITHRO-onderzoek was de overleving zonder afname van de ademhalingscapaciteit op 2 jaar na randomisatie. De belangrijkste secundaire eindpunten waren totale overleving en bronchiolitis obliterans syndroom op 2 jaar na randomisatie.

**Resultaten:** De ALLOZITHRO onderzoeksbehandelingen (azithromycine/placebo) werden op 26 december 2016 beëindigd, d.w.z. dertien maanden na voltooiing van de rekrutering. Bij analyse van de geblindeerde gegevens ontdekte de onafhankelijke Controlerende Raad van Gegevens en van de Veiligheid (DSMB : Data and Safety Monitoring Board) een onverwacht onevenwicht tussen de geblindeerde groepen in het aantal hematologische recidieven (77 versus 48 patiënten; aangepast HR (95% CI) = 1,6 (1,12-2,4) voor azithromycine en placebo). De beschikbare gegevens tot en met 26 april 2017 werden geanalyseerd. De auteurs concludeerden dat bij patiënten die allogene HSCT voor hematologische maligniteiten ondergingen, de vroegtijdige toediening van azithromycine als profylaxe in een slechtere overleving zonder afname van de ademhalingscapaciteit resulteerde in vergelijking met placebo. De auteurs merkten op dat de bevindingen beperkt zijn door de vroegtijdige stopzetting van de onderzoeksbehandelingen en andere factoren. De auteurs concluderen dat de mogelijkheid tot schade wegens recidief verder onderzoek vereist.

De analyse van alle relevante beschikbare gegevens suggereert niet dat dit risico betrekking heeft op andere patiëntenpopulaties of op goedgekeurde indicaties bij korte- of langetermijngebruik.

Zelfs als een exact mogelijk mechanisme ongeïdentificeerd blijft, en ondanks het ontbreken van andere ondersteunende gegevens, wordt het bewijsmateriaal van dit gerandomiseerd klinisch onderzoek krachtig genoeg beschouwd om te veronderstellen dat de (off-label) langetermijnblootstelling aan azithromycine na HSCT geassocieerd kan worden met een verhoogd risico op recidief van hematologische maligniteiten.

De langetermijnblootstelling aan azithromycine na HSCT kan risico's met zich meebrengen die de geanticiperde voordelen overtreffen. De veiligheid van een profylactische langetermijnbehandeling met azithromycine in deze patiëntengroep wordt in vraag gesteld.

### **Melden van bijwerkingen**

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van azithromycine te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de "papierene gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adversedrugreactions@fagg.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.be).

Bijwerkingen kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van de betrokken bedrijven (Zie tabel I).

## Vraag voor verdere informatie

Indien u bijkomende vragen heeft of meer informatie wenst, kunt u contact opnemen met de afdeling Medische Informatie van de verantwoordelijke bedrijven, die in tabel 1 hieronder vermeld worden.

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG in samenwerking met de houders van een Vergunning voor het in de Handel Brengen.

Hoogachtend,



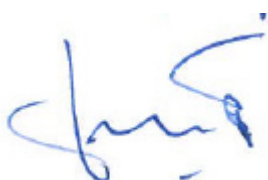
Dr. Danny D'Hulster  
Medical Director  
Pfizer NV/SA



Corinne Parr  
Drug Safety Manager  
Sandoz NV/SA



Ann Osselaere  
Drug Safety Officer  
EG NV/SA



Frank de Vries  
Head of RA, EMEA  
Apotex Europe B.V.



Dr. Annemie Mertens  
Medical Director  
Teva Pharma Belgium NV/SA



Dr. Olivier Vandeputte  
Regulatory Affairs Risk Manager  
Mylan bvba/sprl

Tabel 1: Lijst vergunningshouders, betrokken producten en contactgegevens

<b>Firma</b>	<b>Product</b>	<b>Farmacovigilantie</b>	<b>Medische informatie</b>
Pfizer NV/SA	Zitromax	<a href="mailto:BEL.AEReporting@pfizer.com">BEL.AEReporting@pfizer.com</a> Fax: 0800 78 614	Tel: +32 (0)2 554 62 11
Teva Pharma Belgium NV/SA	Azithromycine Teva	<a href="mailto:safety.belgium@tevabelgium.be">safety.belgium@tevabelgium.be</a>	<a href="mailto:medinfo.belgium@tevabelgium.be">medinfo.belgium@tevabelgium.be</a>
Sandoz NV/SA	Azithromycine Sandoz	<a href="mailto:drug.safety_belgium@novartis.com">drug.safety_belgium@novartis.com</a> Tel: 0800 94 368 Fax: +32 2 722 97 90	Tel.: +32 2 738 77 36
Apotex Europe B.V.	Azithromycin Apotex	<a href="mailto:RABelgium@apotex.com">RABelgium@apotex.com</a>	Tel.: +32 2 475 35 40
Mylan	Azithromycine Mylan	<a href="mailto:Phv.belgium@mylan.be">Phv.belgium@mylan.be</a> Tel: +32 2 658 61 00 Fax: + 32 2 658 61 10	<a href="mailto:ga@mylan.be">ga@mylan.be</a> Tel: +32 2 658 61 00
Eurogenerics	Azithromycine EG	<a href="mailto:phvig@eg.be">phvig@eg.be</a> Tel : +32 2 479 78 78 Fax: +32 2 479 45 45	Tel: +32 2 479 78 78