



**INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Mai 2018

Azithromycine : augmentation du taux de rechutes d'hémopathies malignes et de la mortalité après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients traités par azithromycine

Information destinée aux hématologues des centres autorisés à l'activité de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant des spécialités contenant de l'azithromycine souhaitent vous communiquer les informations suivantes :

Résumé

- Un essai clinique intitulé ALLOZITHRO¹ ayant évalué l'efficacité de l'azithromycine administrée au long cours dans la prévention du syndrome de bronchiolite oblitérante (SBO) au décours d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints d'hémopathie maligne a été interrompu prématurément en raison d'un taux accru de rechutes d'hémopathies malignes dans le groupe de patients recevant l'azithromycine comparativement au groupe de patients sous placebo.
- Bien que le rôle exact de l'azithromycine dans l'augmentation du taux de rechutes observée ne soit pas élucidé à ce jour, il faut en conclure que les risques de l'administration d'azithromycine au long cours chez des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont supérieurs aux bénéfices escomptés.
- L'azithromycine n'est pas indiquée en traitement à visée prophylactique du syndrome de bronchiolite oblitérante après greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Informations complémentaires

Informations générales concernant les problèmes de sécurité

L'essai clinique français intitulé ALLOZITHRO « *Evaluation of the efficacy of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterations syndrome after allogenic hematopoietic stem cell transplantation* » (« Évaluation de l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention du syndrome de bronchiolite oblitérante au décours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ») N° EudraCT : 2013-000499) dont le promoteur était l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, avait pour objectif de déterminer si l'administration précoce d'azithromycine en traitement prophylactique améliorerait la survie sans trouble ventilatoire obstructif (TVO) à 2 ans après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints d'hémopathies malignes.

Schéma de l'étude : il s'agit d'un essai randomisé, contrôlé contre placebo, mené en 2 groupes parallèles dans 19 centres de greffe hospitalo-universitaires situés en France. Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 16 ans ou plus et recevaient une greffe de cellules souches hématopoïétiques en raison d'une hémopathie maligne. La période d'inclusion s'est étendue de février 2014 à août 2015. Au total, 480 patients ont été randomisés : 243 patients

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.

devaient recevoir l'azithromycine à raison de 250 mg 3 fois par semaine pendant 2 ans ; 237 patients devaient recevoir un placebo pendant deux ans. Les traitements étaient débutés le 1^{er} jour du conditionnement de la greffe. Les effets immunomodulateurs du traitement par azithromycine ont été évalués dans le cadre de son utilisation en traitement au long cours à visée prophylactique du syndrome de bronchiolite oblitérante.

Principaux critères de jugement évalués: Le critère principal d'efficacité de l'essai ALLOZITHRO était la survie sans trouble ventilatoire obstructif 2 ans après la randomisation. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale et la survenue d'un syndrome de bronchiolite oblitérante à 2 ans.

Résultats : Les traitements de l'étude ALLOZITHRO (azithromycine/placebo) ont été arrêtés le 26 décembre 2016, soit 13 mois après la fin des inclusions. La revue périodique des données de sécurité en *insu* par le Comité de Surveillance Indépendant (CSI) de cet essai a révélé un déséquilibre inattendu du nombre de rechutes hématologiques entre les 2 groupes, en défaveur du groupe azithromycine: 77 rechutes dans le groupe azithromycine contre 48 dans la groupe placebo; risque relatif (RR) ajusté (IC à 95 %) = 1,6 (1,12-2,4). L'analyse des données disponibles jusqu'au 26 avril 2017 a permis de conclure que l'administration précoce d'azithromycine en traitement prophylactique chez des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques suite à une hémopathie maligne a entraîné une réduction de la survie sans trouble ventilatoire obstructif comparativement au placebo. La publication de l'essai évoque le fait que les résultats ont été limités par l'arrêt prématuré des traitements de l'étude et d'autres facteurs. Les auteurs ont conclu que le risque potentiel en termes de rechutes d'hémopathie maligne nécessitait des investigations complémentaires.

Evaluation des problèmes de sécurité

L'analyse des données disponibles n'a pas suggéré que le risque d'hémopathie puisse concerner d'autres populations de patients ou les indications approuvées pour une utilisation à court et à long terme.

Même si le mécanisme potentiel exact reste non élucidé, et malgré l'absence d'autres études corroborant ces résultats, les preuves apportées par cet essai clinique randomisé sont assez solides pour considérer qu'il existe un risque accru de rechutes d'hémopathies malignes chez des patients exposés à l'administration au long cours d'azithromycine après une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'exposition au long cours à l'azithromycine après une greffe de cellules souches hématopoïétiques comporte des risques qui sont supérieurs aux bénéfices escomptés. La sécurité de l'azithromycine administrée en traitement au long cours à visée prophylactique est remise en cause dans cette population.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicament.gouv.fr.



Nous vous incitons également à signaler toute erreur médicamenteuse n'ayant pas entraîné d'effet indésirable, ou tout risque d'erreur, auprès du Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM.

(erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr).

Information médicale

Pour toute question ou demande d'information complémentaire, contactez les laboratoires concernés mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Laboratoire exploitant de l'Autorisation de Mise sur le Marché	Dénomination des spécialités	Coordonnées
ARROW Génériques	AZITHROMYCINE ARROW® 250 mg, comprimé pelliculé	Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97
BIOGARAN	AZITHROMYCINE BIOGARAN® 250 mg, comprimé pelliculé	Information médicale et Pharmacovigilance Numéro vert : 0800 970 109

CRISTERS	AZITHROMYCINE CRISTERS® 250 mg, comprimé pelliculé	CRISTERS Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 42 04 94 20 – Fax : 01 42 04 94 21
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics	AZITHROMYCINE EG® 250 mg, comprimé pelliculé	Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 46 94 86 86
EVOLUPHARM	AZITHROMYCINE EVOLUGEN® 250 mg, comprimé pelliculé	Téléphone : 03 44 47 52 52 - Fax : 03 44 47 52 53
KRKA FRANCE	AZITHROMYCINE KRKA® 250 mg, comprimé pelliculé	Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 01.57.40.82.25
MYLAN SAS	AZITHROMYCINE MYLAN® 250 mg, comprimé pelliculé	Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0 800 12 35 50 (appel et service gratuits)
PFIZER PFE FRANCE	ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé ZITHROMAX Monodose 250 mg, comprimé pelliculé ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable AZITHROMYCINE PFIZER 250 mg, comprimé pelliculé AZADOSE 600 mg, comprimé pelliculé	Information médicale Tél : 01 58 07 34 40
RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES	AZITHROMYCINE RANBAXY® 250 mg, comprimé pelliculé	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 41 44 44 50– Fax : 01 41 44 44 90
SANDOZ	AZITHROMYCINE MONODOSE SANDOZ® 250 mg, comprimé pelliculé AZITHROMYCINE SANDOZ® 250 mg, comprimé pelliculé	Information médicale et Pharmacovigilance Service & appel gratuits Tél : 0 800 455 799
TEVA SANTE	AZITHROMYCINE TEVA® 250 mg, comprimé pelliculé	Information médicale et Pharmacovigilance Service & appel gratuits Tél : 0 800 513 411
ZENTIVA	AZITHROMYCINE ZENTIVA® 250 mg, comprimé pelliculé	Information médicale Tél : 0800 394 000 France 0800 626 626 DOM TOM à partir de juillet 2018 le numéro de l'information médicale est le : 0800 089 219
ZYDUS France	AZITHROMYCINE ZYDUS® 250 mg, comprimé pelliculé	ZYDUS Information médicale et Pharmacovigilance Tél. : 01.41.19.18.50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>