

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

2 Maggio 2018

Azitromicina: aumento del tasso di recidive delle neoplasie ematopoietiche e della mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) che assumono azitromicina

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In accordo con l'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), i Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità medicinali a base di azitromicina (tabella 1) desiderano comunicarLe quanto segue:

Riassunto

- **Lo studio clinico ALLOZITHRO¹, che ha esaminato l'azitromicina a lungo termine per prevenire la sindrome da bronchiolite obliterante in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (HSCT) per neoplasia ematologica è stato interrotto prematuramente in seguito all'aumento del rischio di recidive nei pazienti trattati con azitromicina rispetto al gruppo trattato con placebo.**
- **Sebbene non sia chiaro in che modo l'azitromicina possa aver contribuito all'aumento del tasso osservato di recidive ematologiche, nello studio si conclude che l'esposizione ad azitromicina a lungo termine in seguito a HSCT potrebbe comportare rischi che superano i benefici previsti.**
- **L'azitromicina non è autorizzata per la profilassi della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.**

Considerazioni sulla problematica di sicurezza

Lo studio clinico francese intitolato ALLOZITHRO "Valutazione dell'efficacia di azitromicina per prevenire la sindrome da bronchiolite obliterante dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche" (N° EudraCT: 2013-000499) sponsorizzato dall'istituzione accademica francese appartenente agli ospedali di Parigi, "Assistance publique des hopitaux de Paris", ha studiato se l'azitromicina in somministrazione precoce (profilattica) migliorasse la sopravvivenza senza peggioramento della funzionalità respiratoria 2 anni dopo il trapianto HSCT.

Disegno dello studio: studio randomizzato controllato con placebo a gruppi paralleli condotto in 19 policlinici universitari specializzati in trapianti in Francia. I pazienti arruolati avevano almeno 16 anni ed erano stati sottoposti a HSCT a causa di una neoplasia ematologica. Il periodo di arruolamento si è svolto da febbraio 2014 ad agosto 2015. Sono stati randomizzati

in totale 480 pazienti: 243 pazienti sono stati randomizzati a ricevere azitromicina (250 mg) 3 volte alla settimana per 2 anni; 237 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo per due anni, a partire dal momento del regime di condizionamento. Gli effetti immunomodulanti della terapia con azitromicina sono stati valutati quando questa è stata utilizzata per la prevenzione a lungo termine della BOS.

Esiti e misure principali: l'endpoint primario di efficacia dello studio ALLOZITHRO era la sopravvivenza senza peggioramento della funzionalità respiratoria a 2 anni dopo la randomizzazione. Gli endpoint secondari principali erano la sopravvivenza complessiva e la sindrome da bronchiolite obliterante a 2 anni.

Risultati: i trattamenti dello studio ALLOZITHRO (azitromicina/placebo) sono stati interrotti il 26 dicembre 2016, cioè tredici mesi dopo il completamento del reclutamento. Dopo la revisione dei dati in cieco, il comitato indipendente di monitoraggio della sicurezza e dei dati (DSMB) ha rilevato uno squilibrio inatteso nel numero di recidive ematologiche tra i gruppi in cieco (77 vs. 48 pazienti; HR aggiustato (IC 95%) = 1,6 (1,12-2,4) per azitromicina e placebo). Sono stati analizzati i dati disponibili fino al 26 aprile 2017. Gli autori hanno concluso che tra i pazienti sottoposti a HSCT allogenico per neoplasie ematologiche, la somministrazione precoce di azitromicina come profilassi ha portato a una sopravvivenza senza peggioramento della funzionalità respiratoria più bassa rispetto al placebo. Gli autori hanno sottolineato che i risultati erano limitati dall'interruzione anticipata dello studio e da altri fattori e hanno concluso che il potenziale di danno correlato alla recidiva richiede ulteriori indagini.

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.

L'analisi di tutti i dati disponibili rilevanti non suggerisce che questo rischio sia applicabile ad altre popolazioni di pazienti o ad indicazioni approvate nell'uso a breve e lungo termine.

Sebbene non sia stato ancora identificato un meccanismo potenziale preciso e nonostante l'assenza di altri dati di supporto, le prove di questo studio clinico randomizzato sono considerate sufficientemente solide da suggerire che l'esposizione a lungo termine ad azitromicina (off-label) in seguito a HSCT possa essere associata ad un aumento del rischio di recidive di neoplasie ematologiche.

L'esposizione a lungo termine con azitromicina in seguito a HSCT può includere rischi che superano i benefici previsti. La sicurezza del trattamento profilattico a lungo termine con azitromicina in questo gruppo di pazienti viene messa in discussione.

Invito alla segnalazione

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco; vedere il paragrafo 4.8 dell'RCP per le modalità di segnalazione delle reazioni avverse o consultare il sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso, oppure direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.