

Luxembourg, date de la poste

***Information transmise sous l'autorité de la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des
Médicaments au Luxembourg***

Communication directe aux professionnels de la santé

Chlorhydrate d'irinotécan - Recommandations pour envisager une diminution de la dose initiale afin de réduire le risque de neutropénie et de diarrhée induites par l'irinotécan chez les patients présentant les variants UGT1A1 *28 et *6

Cher Professionnel de la santé,

En accord avec la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments au Luxembourg, les titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché mentionnés dans le tableau joint en annexe souhaitent vous informer de ce qui suit et, en particulier, de la prochaine mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments à base de chlorhydrate d'irinotécan (formulation d'irinotécan non liposomal) :

Résumé

- **Les patients présentant une activité UGT1A1 réduite (par exemple, homozygotes pour les variants UGT1A1*28 ou *6, comme dans le syndrome de Gilbert) présentent un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée après un traitement par irinotécan. Ce risque augmente avec le niveau de dose d'irinotécan.**
- **Bien qu'aucune diminution précise de la dose initiale d'irinotécan n'ait été établie, une telle réduction doit être envisagée chez les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1, en particulier les patients auxquels on administre des doses >180 mg/m² ou les patients fragiles. Il y a lieu de prendre en considération les lignes directrices cliniques en vigueur en matière de recommandations posologiques chez cette population de patients.**
- **Les doses ultérieures peuvent être augmentées en fonction de la tolérance individuelle du patient au traitement.**
- **Le génotypage de l'UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée, cependant l'utilité clinique du génotypage avant le traitement est incertaine, car le polymorphisme de l'UGT1A1 n'explique pas toute la toxicité observée lors du traitement par irinotécan.**

Informations générales sur la problématique de sécurité et recommandations

L'irinotécan est indiqué dans le traitement des patients avec cancer colorectal avancé :

- en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie au stade avancé
- en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-fluorouracile.

L'irinotécan en association avec le cétuximab est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage, exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui n'ont jamais été traités pour une maladie métastatique ou après l'échec d'un traitement cytotoxique incluant l'irinotécan.

L'irinotécan en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bévacizumab est indiqué en traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome métastatique du côlon ou du rectum.

L'irinotécan en association avec la capécitabine avec ou sans bévacizumab est indiqué en traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique.

L'UDP (Uridine diphosphate)–glucuronosyltransférase-1 polypeptide A1 (UGT1A1) est impliquée dans la désactivation métabolique du SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan, en SN-38 glucuronide (SN-38G) inactif. Le gène UGT1A1 est extrêmement polymorphe, ce qui se traduit par des capacités métaboliques variables parmi les individus. Les variants les mieux caractérisés du gène UGT1A1 sont UGT1A1*28 et UGT1A1*6. Ces variants et d'autres déficiences congénitales dans l'expression de l'UGT1A1 sont associés à une activité réduite de cette enzyme. Les patients présentant une activité UGT1A1 réduite (par exemple, homozygotes pour les variants UGT1A1*28 ou *6, comme dans le syndrome de Gilbert) présentent un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée après un traitement par irinotécan. Ce risque augmente avec le niveau de dose d'irinotécan.

Le variant homozygote UGT1A1*28 est présent à une fréquence de 8-20 % au sein des populations européenne, africaine, proche-orientale et latino. Le variant *6 est quasiment absent chez ces populations. Au sein de la population d'Asie de l'Est, la fréquence de *28/*28 est d'environ 1-4 %, 3-8 % pour *6/*28 et 2-6 % pour *6/*6. Au sein de la population d'Asie Centrale et du Sud, la fréquence de *28/*28 est d'environ 17 %, 4 % pour *6/*28 et 0,2 % pour *6/*6.

En 2020, une analyse¹ de toutes les études ayant examiné le risque de neutropénie et de diarrhée associé à l'irinotécan chez les patients porteurs des variants UGT1A1*28 et UGT1A1*6 a montré que, chez les patients porteurs de l'UGT1A1*28, les effets les plus marqués étaient observés chez les patients homozygotes : 4 des 5 méta-analyses ont mis en évidence un risque 2 à 4 fois plus élevé de neutropénie de grade ≥ 3 par rapport aux patients présentant le gène de type sauvage. Dans les 3 méta-analyses portant sur l'UGT1A1*6, une augmentation similaire du risque de neutropénie a été observée.

Pour l'UGT1A1*28, un risque 2 à 6 fois plus élevé de diarrhée de grade ≥ 3 a été observé dans 4 des 5 méta-analyses et les effets semblaient plus importants chez les patients traités par des doses modérées ou élevées

d'irinotécan. Dans 3 méta-analyses portant sur l'UGT1A1*6 et la diarrhée sévère, les homozygotes présentaient un risque 3 à 4 fois plus élevé que les patients présentant le gène de type sauvage.

Afin de réduire le risque de neutropénie et de diarrhée induites par l'irinotécan chez les patients présentant les variants UGT1A1*28 et *6, bien qu'aucune diminution précise de la dose initiale n'ait été établie, une réduction de la dose initiale d'irinotécan doit être envisagée chez les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1, en particulier les patients auxquels on administre des doses > 180 mg/m² ou les patients fragiles. Il y a lieu de prendre en considération les lignes directrices cliniques en vigueur en matière de recommandations posologiques chez cette population de patients. Les doses ultérieures peuvent être augmentées en fonction de la tolérance individuelle du patient au traitement.

Le génotypage de l'UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée, cependant l'utilité clinique du génotypage avant le traitement est incertaine, car le polymorphisme de l'UGT1A1 n'explique pas toute la toxicité observée lors du traitement par irinotécan.

Les études et méta-analyses portant sur les résultats d'efficacité en fonction du génotype UGT1A1 sans ajustement de la dose initiale d'irinotécan ont révélé des résultats contradictoires. Il n'est, dès lors, actuellement pas possible de tirer des conclusions définitives quant à l'impact d'une réduction de la dose initiale d'irinotécan sur l'efficacité chez les patients présentant une activité UGT1A1 réduite.

Le précédent RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) abordait le risque accru de neutropénie induite par l'irinotécan chez les patients présentant le variant UGT1A1*28 tout en précisant qu'il n'avait pas été possible d'établir de relation entre le génotype UGT1A1 et l'apparition de diarrhée induite par l'irinotécan.

La présente communication directe aux professionnels de la santé est distribuée afin d'informer sur le risque de neutropénie induite par l'irinotécan également chez les patients présentant le variant UGT1A1*6, ainsi que sur le risque de diarrhée chez les patients présentant à la fois les variants UGT1A1*6 et *28. Elle vise, par ailleurs, à expliquer comment réduire ces risques au minimum (c.-à-d. en envisageant une réduction de la dose d'irinotécan et la réalisation d'un génotypage afin d'identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée).

Aucune communication directe aux professionnels de la santé concernant cette problématique de sécurité n'a été diffusée antérieurement.

En outre, veuillez noter que les modifications à apporter au RCP des médicaments contenant du chlorhydrate d'irinotécan comme principe actif (formulation d'irinotécan non liposomal) sont reprises sous l'annexe II.

Notification d'effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation du chlorhydrate d'irinotécan à :

- Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87 ou
- Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél. : (+352) 2478 5592
Lien pour le formulaire :
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation du chlorhydrate d'irinotécan peuvent également être notifiés au service de pharmacovigilance des firmes pharmaceutiques concernées (voir annexe I).

Demande d'informations complémentaires

Pour toute information complémentaire ou questions associées à l'utilisation du chlorhydrate d'irinotécan, veuillez contacter le service d'information médicale des firmes pharmaceutiques mentionné dans le tableau repris à l'annexe I.

Information transmise sous l'autorité de la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments au Luxembourg

Références littéraires

1) Hulshof EC, Deenan MJ, Guchelaar H-J, et al. Pre- therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: ready for prime time. Eur J Cancer 2020;141:9-20.

Annexe I

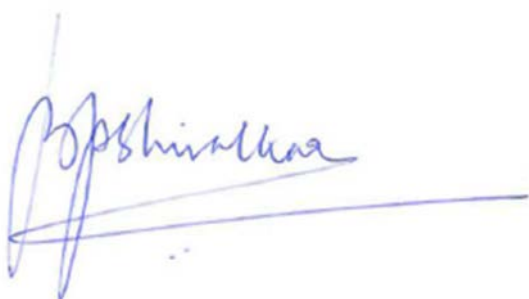
Liste des titulaires d'autorisation de mise sur le marché concernés, de leurs produits et coordonnées

Annexe II

Modifications apportées au RCP des médicaments contenant le chlorhydrate d'irinotécan comme principe actif (formulation d'irinotécan non liposomal)

Les textes complets du RCP et de la notice actuellement approuvés peuvent être consultés sur le site internet www.afmps.be, rubrique « Notices et RCP (résumé de caractéristiques du produit) des médicaments ». Ces textes peuvent également être obtenus sur demande.

Au nom des titulaires des autorisations de mise sur le marché concernés,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'B. Shivalkar', with a long horizontal line extending to the right.

Dr. Bharati Shivalkar MD, PhD, FESC
Country Medical Director
Pfizer NV/SA BeLux

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'R. Decraene', with a horizontal line extending to the right.

Réginald Decraene
Commercial Lead GDL
Pfizer Luxembourg SARL

Annexe I: Liste des titulaires, produits concernés et coordonnées

Firme	Produit	Contact pharmacovigilance	<u>Contact pour les informations médicales</u>
Pfizer NV/SA Pleinlaan 17 1050 Bruxelles	Campto 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion	BEL.AEReporting@pfizer.com	Tél: +32 (0)2 554 62 11
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Irinotécan Kabi 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion	pharmacovigilance@fresenius-kabi.com	Tél : +49 (0)6172 686 8200
Aurobindo NV/SA Avenue E. Demunter 5 box 8 1090 Bruxelles	Irinotécan AB 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion	RABelgium@aurobindo.com	Tél : +32 (0)2 475 35 40
Mylan BV (Viatris) Terhulpesteenweg 6A 1560 Hoeilaart	Irinotécan Mylan 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion	Phv.belgium@viatris.com	Info.be@viatris.com

Annexe II: Modifications à apporter au RCP des médicaments contenant le chlorhydrate d'irinotécan comme principe actif (formulation d'irinotécan non liposomal)

Les modifications suivantes seront apportées au RCP des médicaments contenant du chlorhydrate d'irinotécan comme principe actif (formulation d'irinotécan non liposomal). Le nouveau texte à ajouter est « **souligné et en gras** », le texte actuel, à supprimer, est « ~~barré~~ ».

- Rubrique 4.4

Patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1

Les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1, tels que les patients atteints du syndrome de Gilbert (par exemple homozygotes pour les variants UGT1A1*28 ou *6), présentent un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée après un traitement par irinotécan. Ce risque augmente avec le niveau de dose d'irinotécan.

Bien qu'aucune diminution précise de la dose initiale n'ait été établie, une réduction de la dose initiale d'irinotécan doit être envisagée chez les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1, en particulier les patients auxquels on administre des doses > 180 mg/m² ou les patients fragiles. Il y a lieu de prendre en considération les lignes directrices cliniques en vigueur en matière de recommandations posologiques chez cette population de patients. Les doses ultérieures peuvent être augmentées en fonction de la tolérance individuelle du patient au traitement.

Le génotypage de l'UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée, cependant l'utilité clinique du génotypage avant le traitement est incertaine, car le polymorphisme de l'UGT1A1 n'explique pas toute la toxicité observée lors du traitement par irinotécan (voir rubrique 5.2).

- Rubrique 5.1

Patients présentant une activité UGT1A1 réduite :

La bilirubine-UDP-glucuronosyltransférase 1 hépatique (UGT1A1) est impliquée dans la désactivation métabolique du SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan, en SN-38-glucuronidé (SN-38G) inactif. Le gène UGT1A1 est très polymorphe, ce qui entraîne des capacités métaboliques variables parmi les individus. L'une des variations spécifiques du gène UGT1A1 inclut un polymorphisme dans la zone du promoteur appelée variante UGT1A1*28. Cette variante et les autres déficits congénitaux de l'expression de l'UGT1A1 (comme la maladie de Crigler-Najjar et la maladie de Gilbert) sont associés à une activité réduite de cette enzyme. Les données issues d'une méta-analyse indiquent que les individus atteints du syndrome de Crigler-Najjar (types 1 et 2) ou les sujets homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (maladie de Gilbert) présentent un risque accru de toxicité hématologique (grades 3 et 4) après administration

d'irinotécan à des posologies modérées ou élevées (>150 mg/m²). Il n'a pas été possible d'établir de relation entre le génotype UGT1A1 et l'apparition de diarrhée induite par l'irinotécan.

Les patients homozygotes pour la variante UGT1A1*28 devraient recevoir la posologie de départ d'irinotécan normalement indiquée. Toutefois, ces patients devraient être surveillés pour détecter les toxicités hématologiques. Une dose de départ d'irinotécan réduite devrait être envisagée pour les patients ayant des antécédents de toxicité hématologique avec un traitement précédent. La réduction exacte de la dose de départ parmi cette population de patients n'a pas été établie et toute modification de dose ultérieure devrait reposer sur la tolérance du patient au traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les données actuelles sont insuffisantes pour conclure sur l'utilité clinique du génotypage UGT1A1.

- Rubrique 5.2

Patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1

L'UDP (Uridine diphosphate)–glucuronosyltransférase-1 polypeptide A1 (UGT1A1) est impliquée dans la désactivation métabolique du SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan, en SN-38 glucuronide (SN-38G) inactif. Le gène UGT1A1 est extrêmement polymorphe, ce qui se traduit par des capacités métaboliques variables parmi les individus. Les variants les mieux caractérisés du gène UGT1A1 sont UGT1A1*28 et UGT1A1*6. Ces variants et d'autres déficiences congénitales dans l'expression de l'UGT1A1 (telles que le syndrome de Gilbert et la maladie de Crigler-Najjar) sont associés à une activité réduite de cette enzyme.

Les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1 (par exemple homozygotes pour les variants UGT1A1*28 ou *6), présentent un risque accru de développer des effets indésirables sévères, notamment une neutropénie et une diarrhée après un traitement par irinotécan, en conséquence de l'accumulation de SN-38. Les données de plusieurs méta-analyses indiquent un risque accru pour les patients recevant des doses d'irinotécan > 180 mg/m² (voir rubrique 4.4).

Le génotypage de l'UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée. Le variant homozygote UGT1A1*28 est présent à une fréquence de 8 à 20 % dans les populations européenne, africaine, proche-orientale et latino. Le variant *6 est quasiment absent dans ces populations. Dans la population d'Asie de l'Est, la fréquence du *28/*28 est d'environ 1 – 4 %, 3 – 8 % pour le *6/*28 et 2 – 6 % pour le *6/*6. Dans la population d'Asie Centrale et du Sud, la fréquence du *28/*28 est d'environ 17 %, 4 % pour le *6/*28 et 0,2 % pour le *6/*6.