



Lettre aux professionnels de santé

Mars 2022

Médicaments à base d'irinotécan : réduire la dose initiale chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 qui doivent recevoir une dose d'irinotécan > 180 mg/m² ou qui ont une santé fragile, quelle que soit la dose

Information destinée aux oncologues, médecins compétents en cancérologie et pharmaciens de PUI

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires qui commercialisent des spécialités à base d'irinotécan non liposomal vous communiquent la mise à jour des informations concernant les patients qui présentent une activité réduite de l'UGT1A1.

Résumé

- Les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1, tels que les patients atteints du syndrome de Gilbert (homozygotes pour les variants UGT1A1*28 ou UGT1A1*6), présentent un risque accru de neutropénie et de diarrhée sévères après une administration d'irinotécan. Ce risque augmente avec la dose d'irinotécan administrée.
- Une réduction de la dose initiale d'irinotécan est à envisager chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1, en particulier chez les patients qui doivent recevoir une dose supérieure à 180 mg/m² ou chez les patients dont la santé est fragile. Le niveau précis de réduction de la dose initiale d'irinotécan n'a pas été établi et il convient donc de tenir compte des recommandations cliniques applicables. Les doses ultérieures d'irinotécan peuvent être augmentées en fonction de la tolérance individuelle du patient au traitement lors du cycle 1.
- Une réduction de la dose initiale d'irinotécan n'est pas nécessaire pour les patients métaboliseurs intermédiaires de l'UGT1A1 (hétérozygotes pour les variants UGT1A1*28 ou UGT1A1*6).
- Le génotypage de l'UGT1A1, bien que non obligatoire, peut être réalisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie et de diarrhée sévères. Cependant, l'utilité clinique du génotypage avant le début du traitement demeure incertaine, le polymorphisme de l'UGT1A1 n'étant pas le seul paramètre responsable des toxicités observées avec l'irinotécan.

Contexte

L'irinotécan est un inhibiteur de la topoisomérase I, indiqué en monothérapie ou en association dans le traitement du cancer colorectal avancé. En monothérapie, la dose d'irinotécan recommandée est de 350 mg/m² toutes les 3 semaines. En association, la dose d'irinotécan recommandée est de 180 mg/m² toutes les 2 semaines.

L'uridine diphosphate-glucuronosyl transférase 1A1 (UGT1A1) est la principale enzyme 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 selon les individus. Les variants génétiques de l'UGT1A1 les mieux caractérisés, et connus pour entraîner une diminution de l'activité métabolique de l'enzyme, sont les variants UGT1A1*28 et UGT1A1*6. L'homozygotie UGT1A1*28 se retrouve avec une fréquence de 8 à 20% dans les populations européenne, africaine, proche-orientale et latine. Le variant UGT1A1*6 est presque absent dans ces populations. Dans la population d'Asie de l'Est, la fréquence des variants UGT1A1 *28/*28 est d'environ 1 à 4 %, 3 à 8 % pour *6/*28 et 2 à 6 % pour *6/*6. Dans la population d'Asie centrale et du Sud, la fréquence des variants UGT1A1 *28/*28 est d'environ 17 %, 4 % pour *6/*28 et 0,2 % pour *6/*6.

Les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 (dont les homozygotes UGT1A1*28 ou UGT1A1*6), présentent un risque accru de neutropénie et de diarrhée sévères après une administration d'irinotécan. Ce risque augmente avec la dose d'irinotécan administrée. Les effets les plus significatifs ont été observés chez les patients homozygotes UGT1A1*28 traités par irinotécan à des doses > 200mg/m². A la dose de 180mg/m², le surrisque de neutropénie et de diarrhée sévères chez les patients homozygotes UGT1A1*28, bien que statistiquement significatif, peut être considéré comme acceptable pour les patients ne présentant pas de comorbidité associée, dans la mesure où ces toxicités sont connues des oncologues et que leur prise en charge relève de la pratique médicale courante.

Peu d'essais cliniques ont porté sur l'impact de la réduction de la dose initiale d'irinotécan chez les patients homozygotes pour UGT1A1*28 et/ou*6. Aucun impact négatif sur l'efficacité n'a été signalé et des résultats contradictoires sur l'incidence des effets indésirables ont été notés. Cependant ces études ont été menées sur un nombre limité de patients pour lesquels la dose initiale prévue d'irinotécan était inférieure à 180mg/m².

Le polymorphisme de l'UGT1A1 n'explique pas tous les effets indésirables qui peuvent être observés avec l'irinotécan. Ainsi, bien qu'une réduction de la dose initiale d'irinotécan puisse diminuer le risque de toxicités sévères chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1, il ne le supprime pas.

Tout en prenant en compte ces incertitudes, une réduction de la dose initiale d'irinotécan est recommandée pour les patients les plus à risque, c'est-à-dire les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 pour lesquels la dose initiale prévue d'irinotécan est supérieure à 180 mg/m² ou les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 pour lesquels une neutropénie et/ou diarrhée sévères pourraient être délétères.

Le niveau précis de réduction de la dose initiale d'irinotécan n'a pas été établi et il convient donc de tenir compte des recommandations cliniques applicables. Une augmentation des doses ultérieures peut être envisagée en fonction de la tolérance au traitement de chaque patient.

Le génotypage de l'UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie et de diarrhée sévères, avant l'initiation d'un traitement par irinotécan mais ne revêt aucun caractère obligatoire.

Les rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la section 2 de la Notice des spécialités à base d'irinotécan sont en cours de mise à jour afin de tenir compte de ces recommandations.

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.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

La liste des spécialités à base d'irinotécan est disponible sur la base de données publique des médicaments : www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.