

Direction Médicale Médicaments 1

Pôle oncologie – Pôle oncohématologie, hématologie, néphrologie
Personnes en charge : Nicolas ALBIN – Liora BRUNEL – Chantal TOULOT

Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie Séance du 09 juillet 2021 (10h30 à 16h30)

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
I	- Adoption du compte-rendu séance du 28/05/2021	Information - Adoption
II	Points sur : - déclarations publiques d'intérêts - Post CHMP	Information
Dossiers thématiques		
II	Présentation de la réforme accès précoce autorisations temporaires d'utilisation de cohorte - Kevin Fournier / Annie Lorence Retour sur les réunions pré-dépôt de juin Discussion.	Discussion
III	Irinotecan / déficit en UGT1A1 - Présentation de Nicolas Picard et Fabienne Thomas	Discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAY Jacques-Olivier	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
BENE Marie-Christine	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
BENSADOUN René-Jean	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
BERDAÏ Driss	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
BOUTONNAT Jean	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
BRAHMI Medhi	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
EBERST-URBAN Lauriane	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
GUILLOT Bernard	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
KOSMIDER Olivier	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
KEMPF Emmanuelle	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
LAIGLE-DONAHEY Florence	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
LAPIERE Jérémy	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
PLANTAZ Dominique	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
QUESNEL Bruno	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
RICHE Christian	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
SAKHRI Linda	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
TALEB Amina	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
Expert(s)			
PICARD Nicolas	CHU LIMOGES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Fabienne	LBM Oncologique TOULOUSE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
HOOG-LABOURET Nathalie	INCA	Visio	
DUPUY Camille	INCA	Visio	
SAGOT Lucie	INCA	Visio	
BASSE Clémence	HAS	Visio	
COCHAT Pierre	HAS	Visio	
FERNANDEZ Judith	HAS	Visio	
KELLEY Sophie	HAS	Visio	
LENGLINE Etienne	HAS	Visio	
PUTZOLU Jade	HAS	Visio	

ANSM

ALBIN Nicolas	Conseiller médical	Présent	
YOLDJIAN Isabelle	Directrice	Présente	
SAINTE MARIE Isabelle	Directrice Adjointe	Visio	

BENLAZAR Anissa	Evaluateur clinique	Visio	
BRETON Emilie	Evaluateur PV	Présente	
BRUNEL Liora	Cheffe de Pôle	Présente	
DING Claire-Li	Evaluateur clinique	Visio	
EL-MERSHATI Sarah	Interne	Visio	
GADEYNE Marie	Cheffe de Pôle	Visio	
HOLINGUE Brenda	Evaluateur clinique	Visio	
KEROUANI-LAFAYE Ghania	Evaluateur clinique	Visio	
NAISSANT Gwladys	Evaluateur clinique	Visio	
TURCRY Florence	Evaluateur clinique	Visio	
ABID Wiem	Stagiaire	Visio	
FOURNIER Kévin	Chef de Pôle	Visio	
MONARD Adrien		Visio	

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour ;

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

Dossiers

Irinotecan et déficit en UGT1A1 - Pharmacovigilance

Numéro/type/nom du dossier	Irinotecan
Laboratoire(s)	Pfizer, SUN, Aurobindo
Direction produit concernée	Pôle Oncologie
Expert(s)	Nicolas Picard – Fabienne Thomas
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

L'irinotecan est un inhibiteur de la topoisomérase I, indiqué en Europe, en monothérapie ou en association dans le traitement du cancer colorectal avancé. L'irinotecan est métabolisé en un métabolite actif, le SN-38, plus actif que l'irinotecan sur la topoisomérase I et plus cytotoxique. L'UGT1A1 est impliquée dans la désactivation métabolique du SN-38, en SN-38 glucuronide (SN-38G) inactif.

Le gène UGT1A1 est extrêmement polymorphe, ce qui se traduit par des capacités métaboliques variables parmi les différents individus. Le variant UGT1A1*28 est le plus représenté chez les caucasiens (8-20% homozygotes, 40-50% hétérozygotes). Les patients homozygotes ont une activité enzymatique réduite de 70%. Le variant UGT1A1*6 est le plus représenté chez les asiatiques.

Une activité réduite de l'UGT1A1 se traduit par une sur-toxicité hématologique et digestive. A partir de la littérature disponible, nombreuse et parfois contradictoire, on estime le sur-risque de toxicité sévère (grade ≥ 3) pour le variant *28, comme suit :

- le sur-risque de neutropénie de grade ≥ 3 est statistiquement significatif pour toutes les doses d'irinotecan, mais plus important chez les patients homozygotes et pour des doses élevées d'irinotecan. Toutes doses confondues, et par rapport aux patients avec une activité UGT1A1 normale, ce sur-risque est estimé à un facteur 4,8 pour les patients homozygotes et 1,9 pour les patients hétérozygotes,
- le sur-risque de diarrhée de grade ≥ 3 , toutes doses confondues, et par rapport aux patients avec une activité UGT1A1 normale, est limité chez les patients hétérozygotes (x 1,56) et x 3,97 pour les patients homozygotes. Ce sur-risque est statistiquement significatif à partir de doses d'irinotecan \geq à 125 mg/m², et plus important pour l'irinotecan haute dose (x5).

Actuellement la réduction de l'activité UGT1A1 est uniquement détectable par génotypage. Le dosage de la bilirubinémie non conjuguée n'est pas un marqueur sensible du déficit de cette activité enzymatique, car il est trop fluctuant.

Une actualisation des informations disponibles dans le RCP de l'irinotecan non liposomal concernant les patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1 est en cours au niveau Européen, notamment au vu des dernières publications scientifiques, de recommandations de sociétés savantes de pharmacogénétique et d'oncologie clinique et de RCP de pays tiers.

Conclusions du CSP

Question posée :

Votes

Nombre de votants

Nombre d'avis favorables

Nombre d'avis défavorables

Nombre d'abstention

Explication des votes

Avis majoritaires

Avis minoritaires

Conclusions

Les Membres du CSP Onco-Hématologie soulignent :

- qu'en oncologie digestive, dans la très grande majorité, l'irinotecan est prescrit à des doses ≤ 180 mg/m². Les prescriptions d'irinotecan à haute dose (≥ 240 mg/m²) restent marginales.
- la difficulté d'identifier les patients déficitaires « connus » avant l'initiation du traitement autrement que par un test de génotypage. Il est rappelé que l'hyperbilirubinémie est fluctuante et inconstamment retrouvée dans la maladie de Gilbert.
- que la réalisation systématique de ce génotypage, préalablement à l'administration d'irinotecan, dont la pertinence clinique à ce stade n'est pas démontrée pour des doses standards d'irinotecan, pourrait perturber le parcours de soins.
- que la prise en charge des toxicités hématologiques et digestives suites à une chimiothérapie comprenant de l'irinotecan aux doses ≤ 180 mg/m² ne pose pas de problème particulier, et s'inscrit dans le cadre de la pratique médicale courant en oncologie.
- qu'ils n'ont pas connaissance dans leur pratique clinique de toxicités létales directement attribuable à une activité UGT1A1 réduite chez des patients traités par irinotecan

Il a été rappelé que le niveau de risque associé à une activité UGT1A1 réduite n'est pas comparable à celui lié à un déficit en DPD pour le 5-FU, car plusieurs enzymes interviennent dans le métabolisme de l'irinotecan. Aussi le sur-risque de toxicité de grade ≥ 3 observé chez des patients présentant une activité UGT1A1 réduite sans autres facteurs de risque associés, traités par irinotecan aux doses standards, paraît acceptable.

Ainsi, le génotypage de l'UGT1A1, préalablement à la prescription d'irinotecan pourrait éventuellement être utile :

- pour identifier au sein d'une population fragile (patients âgés avec comorbidités), les patients à risque de développer une sur-toxicité ;
- lorsqu'il est prévu d'administrer de l'irinotecan à des doses > 180 mg/m2.

Le cas échéant, une réduction de la dose de départ d'irinotecan, réduction de dose dont le niveau reste à définir, pourrait être proposée pour ces patients.

En conclusion, les membres du CSP Onco-Hématologie sont d'accord pour apporter des modifications dans le Résumé des Caractéristique de l'irinotecan non-liposomal afin d'y apporter les informations suivantes:

- ajout d'information sur le variant *6 ;
- ajout d'information sur la relation entre une activité UGT1A1 réduite et un sur risque de toxicité digestive de grade ≥ 3 ;
- ajout d'information sur la pertinence clinique de la réalisation d'un génotypage, préalablement à l'administration d'irinotecan pour une population à risque et/ou pour une dose seuil d'irinotecan , qui reste à définir.

Devront être prise en compte dans le cadre de cette actualisation :

- Le caractère statistiquement significatif du sur-risque de toxicité est à distinguer du caractère médicalement pertinent, dans la mesure où les neutropénies de grade 3-4 sont usuellement prises en charge dans la pratique médicale courante en oncologie et que la réalisation généralisée du test pourrait impacter le parcours de soin.

Les mentions de « patients déficitaires connus » ou « patients chez qui un déficit est suspecté » semblent inadaptées puisque ces patients sont difficilement identifiables autrement que par la réalisation d'un test. Il leur apparait plus pertinent de définir une population à risque (patient âgés avec comorbidités) et/ou une dose seuil d'irinotecan à partir duquel le sur-risque de toxicité est médicalement pertinent et pour lesquels la réalisation d'un génotypage préalablement à l'administration d'irinotecan pourrait être recommandée, afin de proposer une réduction de la dose initiale d'irinotecan chez les patients homozygotes.

Références documentaires