

Information importante de pharmacovigilance concernant un risque accru de cancers secondaires chez l'enfant, associé au traitement par Cardioxane® (dexrazoxane).

Chers Confrères,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, les Laboratoires Novartis souhaitent attirer votre attention sur des informations importantes de sécurité d'emploi concernant Cardioxane® (dexrazoxane).

Résumé

Des données publiées dans la littérature suggèrent que chez l'enfant, l'incidence de cancers secondaires peut augmenter lors de traitements associant Cardioxane® à des chimiothérapies anticancéreuses, en particulier celles incluant plusieurs inhibiteurs de la topo-isomérase II.

La mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Cardioxane® est en cours afin de mentionner ce risque comme suit :

- Rubrique 4.4 Sections 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi :
*“Dans les essais cliniques, des cancers secondaires ont été rapportés chez des enfants atteints de maladie de Hodgkin et de leucémie aiguë lymphoblastique recevant une chimiothérapie incluant plusieurs cytotoxiques (par exemple : étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide).
Le dexrazoxane étant un agent cytotoxique, avec une activité inhibitrice de la topo-isomérase II, l'association du dexrazoxane avec la chimiothérapie peut conduire à une augmentation du risque de cancers secondaires.”*
- Rubrique 4.8 Effets indésirables:
“Des leucémies aiguës myéloïdes (LAM)/ des syndromes myélodysplasiques (SMD) ont été observés chez des enfants atteints de maladie de Hodgkin ou de leucémie aiguë lymphoblastique recevant du dexrazoxane en association avec une chimiothérapie.”

Information complémentaire concernant Cardioxane® et sa sécurité d'emploi

Cardioxane® (dexrazoxane) est un analogue de l'acide éthylène diamine-tétraacétique (EDTA) ayant une activité inhibitrice de la topo-isomérase II. Il est indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative liée à l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine utilisées chez des patients atteints d'un cancer avancé et/ou métastatique ayant déjà reçu un traitement comportant une anthracycline.

Une publication (Tebbi, 2007) a rapporté des données concernant 2 essais cliniques menés dans une population pédiatrique traitée pour une maladie d'Hodgkin. Les patients recevaient du dexrazoxane en tant que protecteur cardio-pulmonaire lors d'une chimiothérapie anticancéreuse incluant de la doxorubicine, de la bléomycine, de la vincristine et de l'étoposide (ABVE) ou de l'ABVE-PC (prednisone, cyclophosphamide).

Lors de ces essais cliniques, huit patients, dont six avaient été traités par dexrazoxane, ont développé une leucémie aiguë myeloïde (LAM) ou un syndrome myélodysplasique (SMD). Deux cas de tumeurs solides (ostéosarcome et carcinome papillaire de la thyroïde) sont également survenus chez les patients recevant du dexrazoxane.

L'incidence à 4 ans pour tous les cancers secondaires était de 3,43% +/- 1,2% dans le groupe traité par dexrazoxane vs 0,85% +/- 0,6% dans le groupe non traité par dexrazoxane (p = 0,06).

Le tableau inhabituel des LAM/SMD et des tumeurs solides rapportés, suggère que la survenue de ces cancers secondaires pourrait être liée, au moins en partie, à l'effet de l'association du dexrazoxane avec plusieurs inhibiteurs de la topo-isomérase II (par exemple, étoposide, doxorubicine).

Plus récemment, Salzer et al, en 2010, ont rapporté les résultats à long terme d'études cliniques menées dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'enfant, notamment un essai dans lequel l'incidence cumulative à 10 ans des cancers secondaires était de $4,2 \pm 2,2\%$ chez les patients qui avaient reçu du dexrazoxane versus $1,3 \pm 0,9\%$ chez les patients qui n'avaient pas reçu de dexrazoxane. Dans cette étude, les patients avaient été exposés à un seul inhibiteur de la topo-isomérase II, la doxorubicine.

Bien que la maladie sous-jacente ainsi que la chimiothérapie anticancéreuse peuvent à elles seules induire des cancers secondaires, il ne peut être exclu que ce risque soit augmenté chez les enfants lorsque Cardioxane[®] est administré avec plusieurs agents cytotoxiques.

Pharmacovigilance

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

Information

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation de Cardioxane[®] (dexrazoxane), vous pouvez contacter notre service d'Information et Communication Médicales (tel : 01.55.47.66.00 – email : icm.phfr@novartis.com).

Références bibliographiques

Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al (2010)]. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 24:355-370

Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al (2007)]. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*; 25:493-500