

# RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE SUR LES TOXICITES GRAVES DES SPECIALITES CONTENANT DU 5-FLUOROURACILE (5-FU) OU DE LA CAPECITABINE EN LIEN AVEC UN DEFICIT EN DIHYDROPYRIMIDINE DESHYDROGENASE (DPD)

Rapport N°5

présenté en Comité scientifique permanent de pharmacovigilance le 28 juin 2023

FLUOROURACILE ACCORD®  
FLUOROURACILE PFIZER®  
FLUOROURACILE TEVA®

DCI: FLUOROURACILE  
LABORATOIRES ACCORD, PFIZER, TEVA

CAPECITABINE ACCORD®	CAPECITABINE MYLAN®
CAPECITABINE ARROW®	CAPECITABINE SANDOZ®
CAPECITABINE BIOGARAN®	CAPECITABINE TEVA®
CAPECITABINE CRISTERS®	CAPECITABINE ZENTIVA®
CAPECITABINE EG®	ECANSYA®
CAPECITABINE KOANAA®	XELODA®
CAPECITABINE MEDAC®	

DCI: CAPECITABINE  
LABORATOIRES ACCORD, ARROW, BIOGARAN, CRISTERS, EG LABO, KOANAA, KRKA,  
MEDAC, MYLAN, ROCHE, SANDOZ, SANOFI, TEVA, ZENTIVA

Référence de l'enquête	
Date d'ouverture de l'enquête	12 avril 2018
CRPV rapporteur	PARIS COCHIN
Nom de l'expert rapporteur *	██████████
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	-
CRPV relecteur	ANGERS
Nom de l'expert relecteur *	██████████
Nom du ou des laboratoires	ACCORD ; ARROW ; BIOGARAN ; CRISTERS ; EG LABO ; KOANAA ; KRKA ; MEDAC ; MYLAN ; PFIZER ; ROCHE ; SANDOZ ; SANOFI ; TEVA ; ZENTIVA
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	Rapport No 4 (intermédiaire - non présenté au CSP) Rapport No 3 (CSP PV 29/06/2021) Rapport No 2 (CSP PV 07/07/2020) Rapport No 1 (CTPV 26/02/2019)
Période couverte par le rapport	01/01/2022 – 31/12/2022 + synthèse 2019-2022

\*informations à occulter dans le rapport anonymisé (cf annexe)

Anonymisation effectuée par  NOM Signature (uniquement en cas d'anonymisation)

## TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>2</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES TABLES.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>I/ Introduction.....</b>	<b>8</b>
A. Liste des spécialités concernées.....	8
B. Rappel du contexte.....	11
<b>II/ Généralités sur les fluoropyrimidines.....</b>	<b>12</b>
A. Données de pharmacodynamie .....	12
B. Données de pharmacocinétique.....	12
C. Données de pharmacogénétique .....	13
D. Antidote .....	14
E. Population cible, indication(s) et posologie .....	14
F. Avis de la HAS.....	15
a) FLUOROURACILE ACCORD®.....	15
b) FLUOROURACILE TEVA®.....	15
c) FLUOROURACILE PFIZER®.....	15
d) XELODA® et génériques.....	16
<b>III/ Historique/Objectifs/Périmètres.....</b>	<b>17</b>
A. Historique .....	17
1. Au niveau français.....	17
2. Au niveau international/sociétés savantes.....	22
B. Objectifs.....	23
1. Objectif principal.....	23
2. Objectif secondaire .....	23
<b>IV/ Méthodes.....</b>	<b>24</b>
A. Données des laboratoires .....	24
B. Méthodologie de recherche dans la BNPV et critères de sélection des cas à analyser.....	24
C. Données de vente .....	25
D. Données d'activité des laboratoires de biologie médicale (uracilémie) .....	25
E. Données de remboursement du SNDS.....	25
F. Application des recommandations du dépistage du déficit en DPD .....	25
G. Autres .....	25
<b>V/ Résultats.....</b>	<b>26</b>
A. Chiffres de vente (France).....	26
B. Données de l'activité de recherche du déficit en DPD en France.....	26

1.	Données du RNPGx, du GPCO Unicancer et des laboratoires de biologie médicale privés	26
2.	Données du SNDS .....	26
C.	Données de pharmacovigilance en France.....	28
1.	Sélection des cas analysés (du 01/01/2022 au 31/12/2022) .....	28
2.	Synthèse des cas analysés (du 01/01/2022 au 31/12/2022) .....	30
3.	Analyse de synthèse (2019-2022) .....	33
D.	Vistogard .....	33
E.	Application des recommandations du dépistage du déficit en DPD .....	34
<b>VI/</b>	<b>Discussion des résultats .....</b>	<b>36</b>
<b>VII/</b>	<b>Conclusions et propositions du CRPV .....</b>	<b>37</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>38</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>40</b>
➤	Point d'information de l'ANSM du 08/02/2018, mis à jour le 28/02/2018 puis le 18/12/2018	41
➤	Point d'information de l'ANSM du 29/04/2019 .....	43
➤	Point d'information de l'ANSM du 04/06/2020 mis à jour le 06/04/2021 .....	44
➤	DHPC de Mai 2020 concernant le 5-FU, la capécitabine et le tégafur, suite à l'avis du CHMP de l'EMA du 30/04/2020 .....	46
➤	DHPC de Juin 2020 concernant la flucytosine, suite à l'avis du CHMP de l'EMA du 30/04/2020	48
➤	Résumé des caractéristiques du produit et notice de FLUOROURACILE ACCORD® .....	50
➤	Résumé des caractéristiques du produit et notice de XELODA® .....	51
➤	Communication sur la dispensation de la capécitabine dans la newsletter du CNOP en avril 2021	52

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 Pharmacodynamie des fluoropyrimidines .....	12
Figure 2 Voies métaboliques des fluoropyrimidines.....	13
Figure 3 Evolution du nombre de cas graves (critères : mise en jeu du pronostic vital et décès) notifiés par an, attribués à un effet toxique des fluoropyrimidines.....	32

## **LISTE DES TABLES**

Tableau 1 Principaux variants DPYD recherchés et fréquences estimées/calculées dans les populations d'origine caucasienne .....	13
Tableau 2 Indication des fluoropyrimidines en France.....	15
Tableau 3 Principaux protocoles de chimiothérapie impliquant une fluoropyrimidine .....	15
Tableau 4 Recommandations françaises du GPCO-Umicacel et du RNPGx .....	20
Tableau 5 Recommandations de bonnes pratiques des sociétés savantes néerlandaise et américaine .....	22
Tableau 6 Vente de 5-FU et capécitabine en grammes par an en France .....	26
Tableau 7 Activité de recherche du déficit en DPD en France entre 2019 et 2022 .....	26
Tableau 8 Détails des cas extraits et analysés .....	28
Tableau 9 Cas exclus de l'analyse.....	29
Tableau 10 Synthèse des 5 cas analysés notifiés en 2022 .....	31
Tableau 11 Evolution du nombre de cas graves de mise en jeu du pronostic vital ou de décès attribuables à un effet toxique des fluoropyrimidines .....	32

## RESUME

### **1- Introduction**

Le fluorouracile et sa prodrogue la capécitabine sont des fluoropyrimidines, largement utilisées dans de nombreux types de cancer. La prévention des effets indésirables graves des fluoropyrimidines, chez les patients ayant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) passe essentiellement par le dépistage de ce déficit (dosage de l'uracilémie), devant être effectué systématiquement chez tous les patients avant de débuter un traitement par fluorouracile ou capécitabine depuis la modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) de ces produits en avril 2019. Le présent rapport (No.5) a pour objectif de poursuivre une surveillance renforcée pour ces spécialités, notamment pour suivre l'évolution de la notification d'effets indésirables de type « toxiques » ayant un critère de gravité mise en jeu du pronostic vital ou décès, et imputables aux fluoropyrimidines dans un contexte de déficit en DPD.

### **2- Méthodes**

Les données analysées comprennent les données de vente, des données sur la recherche du déficit en DPD au niveau national (via les réseaux de laboratoires de biologie médicale effectuant la recherche du déficit en DPD et via le Système National des Données de Santé, SNDS), et les données de pharmacovigilance (cas graves de décès ou mise en jeu du pronostic vital) transmis par les CRPV entre le 1er janvier et le 31 décembre 2022. Une synthèse est également réalisée depuis 2019.

### **3- Principaux résultats et discussion**

Le nombre de tests réalisés est en augmentation avec une stabilisation aux alentours de 65.000 tests par an sur 2021 et 2022. Cela suggère que l'activité est importante et surtout qu'elle s'est structurée au niveau national depuis les recommandations conjointes INCA/HAS de décembre 2018 puis de la modification des CPD en avril 2019. Par ailleurs, les données de remboursement issues du SNDS transmises par GIS EPI-PHARE (données non exhaustives sur 2021 et 2022) suggèrent que certains patients ont effectué le dosage de l'uracilémie soit le jour de la dispensation de capécitabine, soit postérieurement à cette dispensation. Dans le même sens, trois études françaises monocentriques issues de travaux de thèse ou d'abstract de congrès suggèrent que, bien que le dosage de l'uracilémie semble être effectué chez la quasi-totalité des patients traités par fluorouracile ou capécitabine, celui-ci n'est pas systématiquement réalisé avant le début du traitement. Ces données suggèrent une adhérence sous-optimale aux CPD des produits à base de capécitabine et du fluorouracile, avec une possible hétérogénéité sur le territoire.

Concernant les données de pharmacovigilance, sur la période de l'année 2022, 34 cas de décès ou mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés pour lesquels le fluorouracile ou la capécitabine font partie des médicaments considérés comme suspects. Parmi eux, 5 cas sont compatibles avec des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines (4 cas de décès et 1 cas de mise en jeu du pronostic vital). Pour ces 5 patients la recherche d'un éventuel déficit en DPD avait été réalisée avant le début du traitement (dépistage) et la posologie adaptée si nécessaire : 3 patients ne présentaient pas de déficit en DPD et 2 patients avaient un déficit partiel (avec évolution fatale malgré posologie initiale réduite de 50%). L'évolution du nombre de cas rapportés d'effets indésirables attribuables à un effet toxique des fluoropyrimidines (avec gravité décès ou mise en jeu du pronostic vital) est en diminution depuis 2020. Par ailleurs, depuis 2020, il n'est pas rapporté de cas « évitable » de décès ou mise en jeu du pronostic vital c'est-à-dire de patients ayant un déficit complet et traité par fluoropyrimidine, ou ayant un déficit partiel et traité par fluoropyrimidine avec une posologie qui n'aurait pas été réduite.

### **4- Conclusions**

Les données de pharmacovigilance de ce rapport et des précédents montrent une diminution du nombre de cas rapportés avec un critère de gravité « décès » ou « mise en jeu du pronostic vital », suggérant une réduction du risque d'effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines depuis les changements de pratiques initiés en 2019. Ainsi, depuis 2020, il n'est pas rapporté de cas « évitable » de décès ou mise en jeu du pronostic vital sous fluoropyrimidines.

Néanmoins les données de remboursement issues du SNDS ainsi que de certains travaux de recherche monocentriques français suggèrent une adhérence sous-optimale aux CPD de la capécitabine et du fluorouracile, avec une possible hétérogénéité sur le territoire. Cette situation est porteuse de risque et expose des patients à ces médicaments sans avoir été dépistés au préalable. Cela incite à proposer un rappel des Conditions de Prescription et de Délivrance pour la capécitabine et le fluorouracile. Les résultats de ce rapport montrent que les données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée apportent des éléments rassurants sur le rôle du dépistage du déficit en DPD dans la prévention des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines, mais ne permettent pas d'évaluer l'application des CPD de ces médicaments.

Le rapporteur propose donc la clôture de cette enquête de pharmacovigilance dans sa forme actuelle, afin de la faire évoluer selon des modalités restant à définir, en maintenant un suivi de pharmacovigilance actif centré sur les cas « évitables » et en prenant en compte d'autres sources de données afin d'évaluer notamment la bonne application des Conditions de Prescription de de Délivrance de ces médicaments.

## LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracile  
ANPV : application nationale de pharmacovigilance  
ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments  
ASMR : Amélioration du service médical rendu  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
BNPV : Base nationale de pharmacovigilance  
CPD : Conditions de prescription et de délivrance  
CTPV : Comité technique de pharmacovigilance  
DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase  
FOLFIRI : fluorouracile, irinotecan  
FOLFIRINOX : fluorouracile, irinotecan, oxaliplatine  
FOLFOX : fluorouracile, oxaliplatine  
GHS : groupe homogène de séjours  
GPCO : Groupe de pharmacologie clinique oncologique  
HAS : Haute autorité de santé  
INCa : Institut national du cancer  
MEJPV : mise en jeu du pronostic vital  
RNPGx : réseau national de pharmacogénétique  
SNDS : Système national des données de santé  
SMR : Service médical rendu  
SOC : *System organ class*

## I/ Introduction

### A. Liste des spécialités concernées

	<b>FLUOROURACILE</b>	<b>CAPECITABINE</b>
<b>Nom commercial</b>	<b>FLUOROURACILE ACCORD®</b> <b>FLUOROURACILE PFIZER®</b> <b>FLUOROURACILE TEVA®</b>	<b>CAPECITABINE ACCORD®</b> <b>CAPECITABINE ARROW®</b> <b>CAPECITABINE BIOGARAN®</b> <b>CAPECITABINE CRISTERS®</b> <b>CAPECITABINE EG®</b> <b>CAPECITABINE KOANAA®</b> <b>CAPECITABINE MEDAC®</b> <b>CAPECITABINE MYLAN®</b> <b>CAPECITABINE SANDOZ®</b> <b>CAPECITABINE TEVA®</b> <b>CAPECITABINE ZENTIVA®</b> <b>ECANSYA®</b> <b>XELODA®</b>
<b>DCI</b>	<b>FLUOROURACILE</b>	<b>CAPECITABINE</b>
<b>Excipient(s) à effet notoire</b> <i>(si nécessaire)</i>	N/A	Lactose
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	100 mg/20 mL solution à diluer pour perfusion 250 mg/5 mL solution à diluer pour perfusion 500 mg/10 mL solution à diluer pour perfusion 1000 mg/20 mL solution à diluer pour perfusion 5000 mg/100 mL solution à diluer pour perfusion 10000 mg/200 mL solution à diluer pour perfusion	150mg comprimé pelliculé 500mg comprimé pelliculé
<b>Classe pharmacologique</b>	Antimétabolite - Fluoropyrimidines	Antimétabolite - Fluoropyrimidines
<b>Indication(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinomes digestifs évolués.</li> <li>- Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante.</li> <li>- Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes.</li> <li>- Adénocarcinomes ovariens.</li> <li>- Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes) après résection</li> <li>- Cancer colorectal métastatique</li> <li>- Cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine.</li> <li>- En association avec le docétaxel, traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique (doit avoir comporté une anthracycline)</li> </ul>
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	<b>Liste I</b>	<b>Liste I</b>



	<p><b>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</b></p> <p><b>Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale</b></p> <p><b>Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD</b></p>	<p><b>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</b></p> <p><b>Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale</b></p> <p><b>Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD</b></p>
<p><b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b></p>	<p>Nationale (ACCORD, EBEWE, PFIZER, TEVA)</p>	<p>Centralisée (ACCORD, MEDAC, ROCHE, TEVA, KRKA)</p> <p>Décentralisée (ARROW, CRISTERS, EG, MYLAN, NOVARTIS, SANOFI)</p> <p>Nationale (BIOGARAN)</p>
<p><b>PSUR : EURD list, (oui/non)</b>  <b>Si oui :</b>  - pays rapporteur  - prochaine DLP  - fréquence de soumission</p>	<p>Oui, existence d'un PSUSA pour le 5-fluorouracile (IV)</p> <p>- pays rapporteur : Allemagne  - prochaine DLP : 16/12/2023  - fréquence : 3 ans</p>	<p>Oui, existence d'un PSUSA pour la capécitabine.</p> <p>- pays rapporteur : Allemagne  - DLP : 29/04/2024  - fréquence : 3 ans</p>
<p><b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b></p>	<p>- FLUOROURACILE ACCORD® : Accord Healthcare France SAS  - FLUOROURACILE PFIZER® : Pfizer Holding France  - FLUOROURACILE TEVA® : Teva Santé</p>	<p>- CAPECITABINE ACCORD® : Accord Healthcare Limited  - CAPECITABINE ARROW® : Arrow Génériques  - CAPECITABINE BIOGARAN® : Biogaran  - CAPECITABINE CRISTERS® : Cristers  - CAPECITABINE EG® : EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  - CAPECITABINE KOANAA® : KOANAA HEALTHCARE GMBH  - CAPECITABINE MYLAN® : Mylan SAS  - CAPECITABINE SANDOZ® : Sandoz  - CAPECITABINE TEVA® : Teva BV  - CAPECITABINE ZENTIVA® : Sanofi</p>

		-ECANSYA ® : Krka, dd, Novo mesto - XELODA ® : ROCHE REGISTRATION GMBH
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	FLUOROURACILE ACCORD® : 04/05/2009 FLUOROURACILE PFIZER® : 19/02/1997 FLUOROURACILE TEVA® : 11/04/1997	CAPECITABINE ACCORD ® : 20/04/2012 CAPECITABINE ARROW ® : 01/08/2013 CAPECITABINE BIOGARAN ® : 24/12/2013 CAPECITABINE CRISTERS ® : 18/12/2012 CAPECITABINE EG ® : 01/03/2013 CAPECITABINE KOANAA ® : 31/08/2020 CAPECITABINE MEDAC ® : 19/11/2012 CAPECITABINE MYLAN ® : 06/09/2013 CAPECITABINE SANDOZ ® : 28/08/2013 CAPECITABINE TEVA ® : 20/04/2012 CAPECITABINE ZENTIVA ® : 02/07/2018 ECANSYA ® : 20/04/2012 XELODA ® : 02/02/2001
<b>Date commercialisation en France</b>	FLUOROURACILE ACCORD® : 07/04/2010 FLUOROURACILE PFIZER® : 10/03/2009 FLUOROURACILE TEVA® : 23/12/2015	CAPECITABINE ACCORD ® : 06/12/2013 CAPECITABINE ARROW ® : 09/12/2013 CAPECITABINE BIOGARAN ® : 17/12/2015 (500mg), 23/02/2016 (150mg) CAPECITABINE CRISTERS ® : 06/02/2017 CAPECITABINE EG ® : 05/12/2013 CAPECITABINE KOANAA : NA CAPECITABINE MEDAC ® : NA CAPECITABINE MYLAN ® : 06/01/2014 CAPECITABINE SANDOZ ® : 25/06/2014 CAPECITABINE TEVA ® : 04/12/2013 CAPECITABINE ZENTIVA ® : 06/12/2013 ECANSYA ® : NA XELODA ® : 03/10/2005

<b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	France	XELODA® : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Rép. Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse
<b>SMR/ASMR</b>	SMR (11/04/2012, FLUOROURACILE ACCORD) : IMPORTANT  ASMR (11/04/2012, FLUOROURACILE ACCORD) : V (INEXISTANT)	SMR (03/10/2018, XELODA, Renouvellement d'inscription) : IMPORTANT  ASMR (08/07/2009, XELODA, Extension d'indication) : V (INEXISTANT)

### **B. Rappel du contexte**

Dans le contexte d'une surveillance renforcée pour les fluoropyrimidines, de la publication des recommandations du RNPGx-GPCO Unicancer, et du point d'information de l'ANSM, la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance a été décidée le 12 avril 2018. Cette enquête est complémentaire aux données de pharmacovigilance issues de l'axe 2 du projet FU-SAFE, impliquant le CRPV de Poitiers. Un premier rapport intermédiaire (période 2013-2018) a été présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance le 29/01/2019, puis un second rapport (période 2018-2019) a été présenté au Comité Scientifique Permanent (CSP) Surveillance et Pharmacovigilance le 07/07/2020. Ce second rapport avait montré que globalement les recommandations de dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD semblaient appliquées. Ainsi, sur 2019 il n'y avait pas de cas notifié de décès ou MEJPV chez des patients n'ayant pas eu dépistage de déficit en DPD, à l'exception de deux cas des circonstances exceptionnelles. Un point d'attention avait été soulevé concernant la capécitabine. En effet, ce médicament est disponible en pharmacie d'officine et l'inscription sur l'ordonnance de la réalisation du dépistage est un point important de ce dispositif de sécurisation.

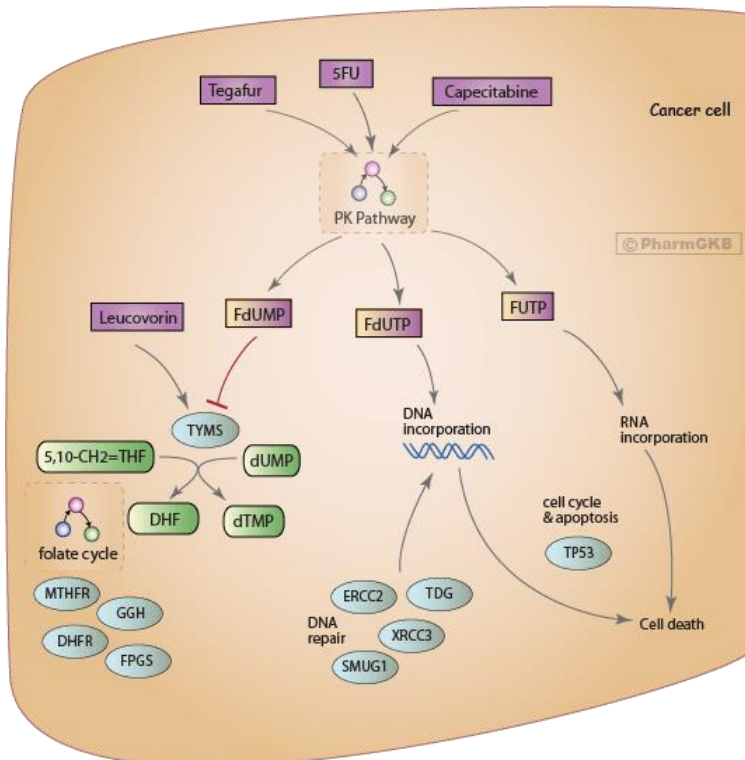
Le 3<sup>ème</sup> rapport (période 2020), présenté en CSP Surveillance et Pharmacovigilance le 29/06/2021, a montré qu'en 2020, il n'y avait pas de cas rapportés de décès ou de MEJPV pour lequel un déficit en DPD n'aurait pas été pris en compte en 2020. A l'issue de ce troisième rapport, il a été décidé de revoir la méthodologie et de restreindre l'enquête uniquement aux cas de décès et mise en jeu du pronostic vital.

Le 4<sup>ème</sup> rapport intermédiaire (période 2021) n'a pas identifié de cas de décès ou mise en jeu du pronostic vital qui aurait été « potentiellement évitable » chez des patients traités par une fluoropyrimidine et non dépistés pour le déficit en DPD.

### II/ Généralités sur les fluoropyrimidines

#### A. Données de pharmacodynamie

Les fluoropyrimidines, représentées en France par le 5-Fluorouracile (5-FU) et la capécitabine, prodrogue du 5-FU, sont des antimétabolites, de la sous-classe des analogues de la pyrimidine. En effet, le 5-FU est un analogue fluoré de l'uracile, base pyrimidique de l'ARN et précurseur de la thymine, base pyrimidique de l'ADN. Le mécanisme d'action principal est une inhibition de la synthèse de l'ADN et donc de la réplication cellulaire via un métabolite cytotoxique intracellulaire, le 5-FdUMP (5-fluorodésoxyuridine monophosphate). Ainsi, le 5-FdUMP bloque la thymidilate synthétase (TYMS) qui ne peut plus synthétiser de nucléotide à thymidine à partir du désoxyuridine monophosphate (dUMP).



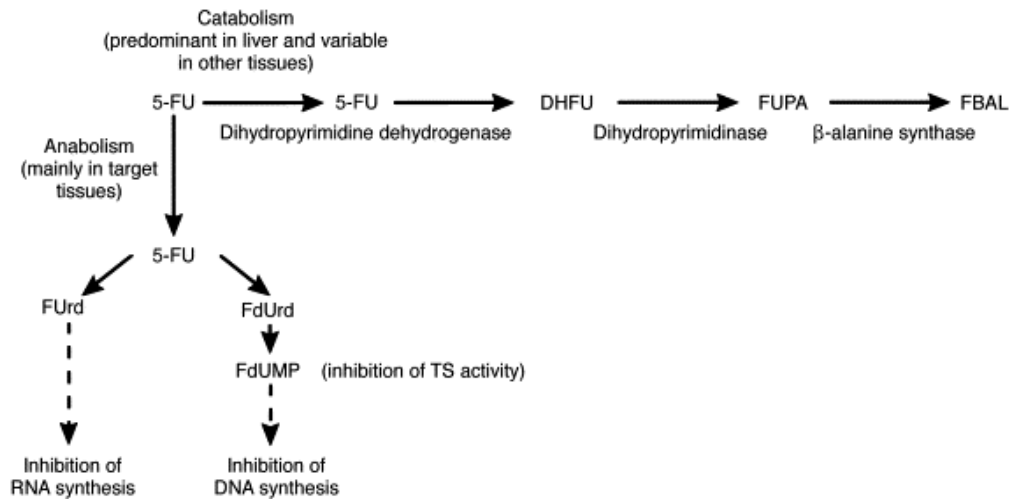
**Figure 1 Pharmacodynamie des fluoropyrimidines**

(source : [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org))

#### B. Données de pharmacocinétique

Le 5-FU est administré par voie intraveineuse, alors que la capécitabine est une prodrogue administrée par voie orale. La diffusion tissulaire du 5-FU est très rapide et sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 6 minutes. L'élimination rénale sous forme inchangée est très faible (1.5%). La métabolisation, dans le foie et dans l'ensemble des cellules ayant incorporé le 5-FU, implique la voie catabolique des pyrimidines et notamment la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Cette enzyme, étape limitant du métabolisme, catabolise ainsi une 80% du 5-FU en métabolites inactifs, le dihydro-5-fluorouracile (5-FUH2) qui sera ultérieurement transformé et dérivé de fluoro- $\beta$ -alanine et en urée [1,2].

La DPD, codée par le gène *DPYD*, est une enzyme de la voie catabolique des pyrimidines, présente dans de nombreux tissus et notamment dans les lymphocytes et le foie.



**Figure 2 Voies métaboliques des fluoropyrimidines**

5-FU, 5-Fluorouracile; DHFU, 5',6'-dihydrofluorouracil; FUPA, α-fluoro-β-ureidopropionic acid; FBAL, 5-α-fluoro-β-alanine; FUrđ, fluorouridine; FdUrđ, fluorodeoxyuridine; FdUMP, fluorodeoxyuridine monophosphate; TS, thymidylate synthase (source : Milano et McLeod. 2000 [3]).

### C. Données de pharmacogénétique

Le 5-FU et la capécitabine induisent des toxicités sévères (grades 3–4) chez 10 à 40 % des patients selon les protocoles, et des toxicités létales chez 0,2 à 0,8 % des patients [4–7]. Ces incidences sont largement variables en fonction du type de tumeur, des autres chimiothérapies associées et des antécédents des patients. La survenue des toxicités sévères et précoces, typiquement l'atteinte muqueuse digestive et l'atteinte hématologique, souvent associées sous le tableau de colite neutropénique, est en partie expliquée par la variabilité du métabolisme catabolique des fluoropyrimidines, principalement liée à la DPD. Cette enzyme, étape limitante du métabolisme, présente une importante variabilité inter-individuelle en lien avec la présence de polymorphismes génétiques. Ainsi, si les déficits complets en DPD, associés au statut homozygote avec la présence de deux variants alléliques, sont relativement rares (0,1 à 0,5 % de la population générale), les déficits partiels, associés au statut hétérozygote, sont retrouvés chez 3 à 8 %, voire 15 % selon certaines études, de la population générale [8]. La détermination du déficit en DPD passe généralement soit par un phénotypage (mesure *ex vivo* de l'activité de la DPD fondé sur la mesure du rapport UH2/U ou de l'uracilémie), soit par un génotypage, fondé sur la recherche des principaux variants génétiques (Tableau 1).

Variants <i>DPYD</i>	Fréquence allélique	Taux de porteurs		Nombre de porteurs / 100 000 patients	
		Hétérozygotes	Homozygotes	Hétérozygotes	Homozygotes
<b><i>DPYD</i>*2A</b> (IVS14+1G>A, c.1905G>A)	0,8 %	1,5 %	0,01 %	1 500	10
<b><i>DPYD</i>*13</b> (c.1679T>G / p.I560S)	0,1 %	0,2 %	0,0001 %	200	0,1
<b>c.2846A&gt;T</b> (p.D949V)	0,6 %	1 %	0,004 %	1 000	4
<b>HapB3</b>	2,4 %	4,6 %	0,06 %	4 600	60

**Tableau 1 Principaux variants *DPYD* recherchés et fréquences estimées/calculées dans les populations d'origine caucasienne**

(source : INCa) ; basé sur les fréquences alléliques des variants telles que rapportées dans une revue systématique du CPIC [9], le calcul des fréquences de portage hétérozygote et homozygote a été effectué par approximation selon la loi de Hardy-Weinberg.

Il est possible de prédire le phénotype DPD à l'aide d'un score d'activité prédictif fondé sur la présence de certains variants alléliques, tous les variants n'étant pas associé à la même profondeur de déficit en DPD [8]. Du fait de la présence de nombreux variants rares et d'importantes modifications post-transcriptionnelles pour le gène *DPYD*, la corrélation phénotype-génotype n'est pas absolue. Il est ainsi estimé que le génotype possède une mauvaise sensibilité pour détecter les déficits en DPD. De plus, les valeurs seuils de l'uracilémie ou du rapport métabolique UH2/U pour définir un déficit complet et un déficit partiel sont variables en fonction des laboratoires et en fonction des techniques analytiques employées. Il y a ainsi une large hétérogénéité sur la mesure du déficit en DPD en la littérature et même entre les différents laboratoires en France [8]. Ces difficultés contribuent au fait qu'il existe une grande hétérogénéité dans les pratiques cliniques en France et qu'il n'existait pas, avant février 2018, de recommandation de société savante de dépistage du déficit en DPD.

Depuis décembre 2018, c'est le phénotypage avec le dosage de l'uracilémie qui est recommandé au niveau national pour la détection du déficit en DPD.

#### **D. Antidote**

Un antidote, l'uridine triacétate (Vistogard®) est disponible sous ATU nominative pour les situations d'intoxication aux fluoropyrimidines afin de réduire le risque de décès toxique. L'indication de cette ATU ne concerne cependant pas directement les situations de déficit en DPD et n'est, en pratique, pas compatible avec ces situations.

Après administration, l'uridine triacétate est désacétylé en uridine, qui entre en compétition avec la fluorouridine (FUdr) pour réduire l'incorporation de 5-fluorouridine-5'-triphosphate dans l'ARN, notamment des cellules hématopoïétique et de la muqueuse digestive [10].

Vistogard® est indiqué par la FDA en traitement d'urgence des patients adultes et pédiatriques (i) à la suite d'un surdosage en fluorouracile ou en capécitabine, indépendamment de la présence de symptômes, ou (ii) chez les patients présentant une toxicité précoce, grave ou menaçant le pronostic vital affectant le système cardiaque ou le système nerveux central et/ou présentant de manière précoce des effets indésirables inhabituellement graves (par exemple, toxicité gastro-intestinale et / ou neutropénie) dans les 96 heures suivant la fin de l'administration de fluorouracile ou de capécitabine [11].

Il s'agit de granulés par voie orale, à la dose de 10 grammes toutes les 6 heures pendant 5 jours. Selon la FDA, son efficacité et sa sécurité ne sont pas établies au-delà de 96 heures [11]. Il n'est donc pas adapté à toutes les toxicités graves, certaines d'entre elles pouvant survenir au-delà de ce délai. De plus, aucun stock n'existe en France ou en Europe et son acheminement, en provenance des États-Unis, requiert un délai de 24 à 48 heures, après obtention de l'ATU par l'ANSM. En pratique son usage est confidentiel et surtout réservé aux situations de surdosages accidentels.

#### **E. Population cible, indication(s) et posologie**

Le 5-FU, plus de 50 ans après sa mise sur le marché, reste une molécule majeure dans le traitement de certains cancers solides. Ainsi, les fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine) sont utilisées dans de nombreux protocoles, notamment pour les cancers colorectaux, de l'œsophage, de l'estomac, du sein, de l'ovaire, et des voies aérodigestives supérieures (Tableau 2) [12]. Elles entreraient dans le traitement de près de la moitié de ces cancers. Selon le rapport de l'INCa, il est estimé ainsi qu'en France chaque année environ 80 000 patients sont traités par une fluoropyrimidine [12]. Une enquête de pharmacovigilance, menée dans le cadre de l'axe 2 du PHRC FU-SAFE, a par exemple montré que 50 % des patients traités par chimiothérapie en 2012 dans l'ancienne région Poitou-Charentes ont reçu une fluoropyrimidine au cours des six premiers mois de leur traitement. Ce taux s'élève à 99 % chez les patients atteints d'un cancer colorectal et à 88 % chez ceux présentant un cancer du sein. A noter que si quasiment tous les patients ayant un cancer colorectal reçoivent une fluoropyrimidine, cela reste un traitement adjuvant de la chirurgie.

Sphère d'organe	Date d'AMM	Indications thérapeutiques
<b>Nom : Fluorouracile® 50mg/ml   DCI : fluorouracile   Voie d'administration : injectable</b>		
Appareil digestif	11/10/1993	Cancers colorectaux, après résection, en situation adjuvante Adénocarcinomes digestifs évolués Carcinomes épidermoïdes des voies œsophagiennes
Sein	11/10/1993	Adénocarcinomes mammaires, après traitement locorégional ou lors des rechutes
Gynécologie	11/10/1993	Adénocarcinomes ovariens
Tête et cou	11/10/1993	Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures
<b>Nom : Xeloda® 150 mg, 500 mg et génériques   DCI : capécitabine   Voie d'administration : orale</b>		
Appareil digestif	28/03/2007	Cancer gastrique avancé, en 1 <sup>e</sup> ligne, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine
	30/03/2005	Cancer du côlon de stade III, après résection, en situation adjuvante
	02/02/2001	Cancer colorectal métastatique
Sein	21/03/2002	Cancer du sein localement avancé ou métastatique, en association avec le docétaxel, après échec d'une chimiothérapie cytotoxique comportant une anthracycline
		Cancer du sein localement avancé ou métastatique, en monothérapie, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie comportant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée

**Tableau 2 Indication des fluoropyrimidines en France**

(source : INCa)

Les principaux protocoles impliquant une fluoropyrimidine sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Protocole	Médicaments	Dose 5-FU	Rythme	Type de cancer
<b>FOLFIRI</b>	5-FU, irinotécan	400 mg + 2 400 mg/m <sup>2</sup>	14 jours	Cancers digestifs
<b>FOLFOX</b>	5-FU oxaliplatine	400 mg + 2 400 mg/m <sup>2</sup>	14 jours	Cancers digestifs
<b>FOLFIRINOX</b>	5-FU, irinotécan, oxaliplatine	400 mg + 2 400 mg/m <sup>2</sup>	14 jours	Cancer du pancréas
<b>FEC</b>	5-FU, épirubicine, cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup>	21 jours	Cancer du sein

**Tableau 3 Principaux protocoles de chimiothérapie impliquant une fluoropyrimidine**

#### **F. Avis de la HAS**

##### **a) FLUOROURACILE ACCORD®**

Les avis de la Commission de Transparence de la HAS du 21/10/2009 et du 11/04/2012 ont conclu que le SMR du FLUOROURACILE ACCORD était important.

##### **b) FLUOROURACILE TEVA®**

La HAS n'a pas rendu d'évaluation du SMR.

##### **c) FLUOROURACILE PFIZER®**

La HAS n'a pas rendu d'évaluation du SMR.

#### **d) XELODA® et génériques**

L'avis de la Commission de Transparence de la HAS du 03/10/2018, lors du renouvellement de l'inscription du XELODA® a établi que le service médical rendu (SMR) reste important dans les indications de l'AMM. Par ailleurs, en date 6 février 2008, la HAS a estimé que compte tenu de l'absence de données démontrant une supériorité de XELODA versus 5-Fluorouracile dans le traitement du cancer gastrique avancé, la Commission a considéré que XELODA n'apportait pas d'ASMR par rapport à ce comparateur. De plus, en date du 8 juillet 2009 la HAS a estimé que dans l'extension d'indication du traitement du cancer colorectal métastatique, XELODA en association n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.



### **III/ Historique/Objectifs/Périmètres**

La première publication faisant état de l'association entre les toxicités du 5-FU et déficit congénital en DPD, enzyme limitante du catabolisme du 5-FU date de 1988 [13]. Depuis, la littérature médicale est florissante sur le sujet et il est clairement établi que le déficit en DPD est associé à la survenue de toxicités précoces, sévères et potentiellement fatales des fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine). En effet, les patients ayant un déficit complet ou partiel en DPD, enzyme métabolisant environ 80-90% de la dose de 5-FU administrée, vont être exposés à un surdosage plasmatique important en 5-FU et donc à ses toxicités graves, principalement digestives et hématologiques [8]. Si les déficits complets en DPD sont relativement rares (0,1 à 0,5 % de la population générale, ce qui représenterait environ entre 80 et 400 patients traités chaque année en France d'après des données estimées), les déficits partiels sont retrouvés chez 3 à 8 %, voire 15 % selon certaines études de la population générale, ce qui représenterait environ entre 2400 et 12 000 patients traités chaque année en France d'après des données estimées [8,12]. Ainsi, selon le rapport de l'INCa, les déficits en DPD expliqueraient entre 20 et 60% des toxicités sévères aux fluoropyrimidines, cette prévalence étant largement variable en fonction de la méthodologie des études et des co-traitements administrés [12].

#### **A. Historique**

##### **1. Au niveau français**

- Historiquement, un point de pharmacovigilance a été présenté en CTPV le 09/09/2003 par le CRPV d'Angers, comportant une analyse de 16 cas 5-FU et 4 cas capécitabine issus de la BNPV. La présentation de ces mêmes données au groupe de travail oncohématologie de l'AFSSAPS le 16/01/2004 avait abouti aux conclusions suivantes : « il est trop tôt pour préconiser, au niveau du RCP, un dépistage systématique des sujets à risque de toxicité sévère par défaut du catabolisme du 5FU. Les méthodes ne sont pas totalement validées et ne sont actuellement pratiquées que par quelques très rares laboratoires. D'ores et déjà, il est toutefois possible : (i) d'insérer une mise en garde (4.4) mentionnant ce risque ; (ii) de préciser le rôle limitant de la DPD dans la dégradation du 5-FU au paragraphe pharmacocinétique (5.2) ».

- Par la suite, à l'occasion d'un cas marquant [REDACTED] rapporté au CTPV du 02/03/2010, faisant état d'un nouveau cas de toxicité importante de la capécitabine associé à un déficit partiel en DPD), il a été demandé au CRPV d'Angers de faire un état des lieux des pratiques du dépistage du déficit en DPD à l'aide d'une enquête menée auprès des CRPV. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de consensus au niveau national et que le dépistage systématique restait limité à peu de centres. Au moins deux cancérologues ont fait référence dans leur réponse au fait que le dépistage systématique n'était pas fait car non recommandé. Les méthodes utilisées combinaient à la fois un phénotypage de l'activité enzymatique (UH2/U et/ou [U] plasmatiques) et un génotypage à la recherche des mutations (single nucleotide polymorphisms SNPs) du gène *DPYD*.

Le 21/03/2012, les RCP des spécialités à base de 5-FU ont été modifiés, avec l'ajout des mentions ci-dessous. Ces mentions sont présentes depuis 2001 pour les spécialités à base de capécitabine :

- Fluorouracile

#### **4.4 Mises en garde**

*La survenue rare d'un accident toxique aigu très sévère (stomatite, diarrhée, neutropénie, encéphalopathie), survenant à la première administration de 5-FU doit faire évoquer un déficit de l'activité dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme participant au catabolisme du 5-FU (l'incidence du déficit total en DPD est de 0,01% dans la population caucasienne).*

#### **5.2 Pharmacocinétique**

*"Le 5-FU est catabolisé en métabolites inactifs (dihydro-5-fluorouracile, acide 5-fluoro-uréidopropionique, alpha-fluoro-β-alanine) par l'intermédiaire de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), dont le taux est limitant. Un déficit en DPD peut conduire à une augmentation de la toxicité du 5-FU (cf. Mises en garde/précautions d'emploi).*

- XELODA®

#### 4.3 Contre-indications

Chez les patients présentant un déficit connu à la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

#### 5.2 Pharmacocinétique

"Le 5-FU est catabolisé en métabolites inactifs (dihydro-5-fluorouracile, acide 5-fluoro-uréidopropionique, alpha-fluoro-β-alanine) par l'intermédiaire de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), dont le taux est limitant. Un déficit en DPD peut conduire à une augmentation de la toxicité de la capécitabine (cf. Mises en garde/précautions d'emploi).

- Lors du CTPV du 12/02/2013, un cas marquant (██████████) de décès d'une patiente de 65 ans à J21 d'une première cure de FOLFOX pour cancer rectal relance le débat sur la nécessité de ce dépistage avant toute administration d'une fluoropyrimidine. En effet cette patiente, incluse dans le bras sans dépistage d'un essai clinique DPD Colon ayant pour objectif l'évaluation médico-économique du dépistage du déficit en DPD dans le cancer colorectal, essai interrompu suite à ce décès, était porteuse d'un déficit total en DPD. Ce cas marquant donne lieu à un point de pharmacovigilance, présenté en CTPV le 18/03/2013 par le CRPV d'Angers. Cette étude incluait 57 cas issus de la BNPV (35 5-FU et 22 capécitabine) de décès ou MEJPV entre le 01/01/2003 et le 15/02/2013 :

- 21 patients présentaient un déficit en DPD (dont 19 diagnostiqués rétroactivement) dont 6 sont décédés.

- 4 patients ne présentaient pas de déficit, dont 2 sont décédés.

- pour les 32 autres patients, il n'y avait pas d'information sur la présence ou non d'un déficit.

Le CRPV rapporteur (Angers) proposait de « recommander le dépistage préventif du déficit en DPD dans le RCP des deux médicaments, d'en informer les oncologues, et de disposer d'une liste des laboratoires français capables de réaliser ces analyses et « de modifier dans le RCP des deux médicaments la fréquence annoncée du déficit totale en DPD de 0,01% à 0,1% plus conforme aux résultats des études de prévalence réalisées en population générale ».

- Lors de la réunion du Groupe de Travail en OncoHématologie de l'ANSM (GTOH) du 12 décembre 2014, les experts en oncologie ont été interrogés sur la mise à jour des RCP au vu des données disponibles sur la cardiotoxicité, la contraception et les toxicités liées à un déficit en DPD. Les oncologues se prononcent en faveur d'une modification des AMM des spécialités à base de 5-fluorouracile avec l'ajout de la contre-indication chez les déficitaires connus en DPD, et ajout en 4.4 du libellé suivant "En cas de survenue d'une toxicité aiguë ( $\geq 3$ ), un test doit être envisagé pour confirmer le diagnostic d'un déficit en DPD. Si un déficit en DPD est mis en évidence, un arrêt définitif du traitement doit être envisagé".

- En décembre 2014, le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) Cancer (FU-SAFE), est initié. Ce projet a pour objectif de réaliser une méta-analyse sur données individuelles sur les toxicités des fluoropyrimidines en lien avec le déficit en DPD dans le but d'élaborer des propositions collégiales pour une future prescription sécurisée des fluoropyrimidines basée sur le dépistage pré-thérapeutique des déficits en DPD.

- En 2016, une procédure de Mesures Juridiquement Contraignante (ou LEG en anglais pour « Legally Binding Measure ») s'intégrant dans les Mesures Post-Autrisation (PAM en anglais pour « Post Authorisation Measures ») est initié au Niveau de l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) avec avis du Groupe de travail en pharmacogénétique. Pour les médicaments à base de capécitabine, une mise à jour de la section 4.4 avec un renforcement des informations sur le déficit en DPD intégrant le détail du génotypage. Un alignement des RCP des spécialités à base de 5-fluorouracile est également recommandé.

- En juillet 2017, le PRAC a proposé une mise à jour du RCP du 5-FU et de la capécitabine. En plus de l'ajout en 4.4 du risque de cardiotoxicité et d'encéphalopathie, les RCP ont été modifiés courant 2017-2018 avec l'ajout des mentions suivantes :

#### 4.3 Contre-indications

*Chez les patients présentant une absence complète connue d'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4)*

#### 4.4 Mises en garde

*Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)*

*Rarement et de manière inattendue, des toxicités sévères (par exemple, stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité) associées au 5-FU ont été attribuées à un déficit d'activité de la DPD.*

*Les patients présentant une activité faible ou une absence d'activité de la DPD, une enzyme impliquée dans la dégradation du fluorouracile, sont exposés à des risques accrus d'effets indésirables sévères, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale provoqués par le fluorouracile. Bien qu'un déficit en DPD ne peut pas être précisément défini, il est connu que les patients présentant certaines mutations homozygotes ou certaines mutations hétérozygotes du locus du gène DPYD, pouvant être responsables de l'absence complète ou quasi complète d'activité enzymatique de la DPD (tel que déterminé par test en laboratoire), sont exposés à un risque maximal de toxicité engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale, et ne doivent pas être traités par fluorouracile/Xeloda (voir rubrique 4.3). Aucune posologie ne s'est avérée sans danger chez les patients présentant une absence complète d'activité de la DPD.*

*Les patients présentant un déficit partiel en DPD (tel que ceux présentant une mutation hétérozygote du gène DPYD) et pour lesquels les bénéfices de Fluorouracile/Xeloda sont considérés comme supérieurs aux risques (en prenant en compte l'intérêt d'un autre schéma thérapeutique, non basé sur les fluoropyrimidines), doivent être traités avec d'extrêmes précautions, en effectuant des contrôles fréquents et en ajustant la posologie en fonction de la toxicité. Il n'y a pas de donnée suffisante pour recommander une posologie spécifique chez les patients présentant une activité partielle de la DPD tel que mesuré par un test spécifique.*

*Chez les patients présentant un déficit non connu en DPD et traités par Fluorouracile/Capécitabine, des toxicités mettant en jeu le pronostic vital peuvent apparaître sous la forme d'un surdosage aigu (voir rubrique 4.9). En cas de survenue d'une toxicité aiguë de grade 2-4, le traitement doit être interrompu immédiatement. Un arrêt définitif doit être envisagé en fonction de l'évaluation clinique de la survenue, de la durée et de la gravité des toxicités observées.*

- En France, plusieurs cas marquants de toxicités sévères voire de décès ont été remontés par les CRPV, le dernier en date étant un décès sous capécitabine pour un cancer du sein métastasé, chez une patiente ayant un déficit complet en DPD, présenté lors du CTPV du 14/11/2017 [REDACTED]

- Enfin, dans le contexte d'un PHRC Cancer (FU-SAFE), des recommandations émanant du Groupe de Pharmacologie Clinique (GPCO)-UNICANCER et du Réseau National de Pharmacogénétique hospitalière (RNPGx) ont été publiées dans le Bulletin du Cancer le 24/02/2018 [8]. Les auteurs recommandent : « (1) de rechercher un déficit en DPD avant la mise en route de tout traitement à base de 5-FU ou capécitabine ; (2) de réaliser ce dépistage par phénotypage en dosant en première intention l'uracile plasmatique (éventuellement complété par le rapport UH2/U) et en y associant le génotypage des variants \*2A, \*13, p.D949V et HapB3 ; (3) de réduire si nécessaire la posologie en fonction du statut DPD dès la première cure et d'envisager une augmentation de dose aux cures suivantes en fonction de la tolérance. » (Tableau 4). Il existait en 2017 en France 17 laboratoires hospitaliers qui réalisaient en routine la recherche du déficit en DPD.

Société savante et date de la recommandation	Principaux éléments de la recommandation
<b>GPCO-Uncancer RNPgX 2018 [8]</b>	<p>Recommandation d'une recherche de déficit en DPD par association du génotypage des quatre principaux variants <i>DPYD</i> et du phénotypage <i>via</i>, en première intention, la mesure de l'uracilémie.</p> <p>Proposition de calcul d'un score d'activité DPD prédit par les résultats du génotypage et du phénotypage. Choix de deux seuils d'uracilémie, 16 ng/mL et 100 ng/mL (cette dernière valeur se basant sur les données de trois études [5,14,15], permettant de définir trois classes de patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les patients diagnostiqués comme non déficitaires, présentant une uracilémie <math>\leq</math> 16 ng/mL associée à un score de 2 ;</li> <li>• les patients considérés comme déficitaires partiels, avec une uracilémie comprise entre 16 et 100 ng/mL et un score de 1 à 1,5 ;</li> <li>• les patients définis comme déficitaires complets dont l'uracilémie est supérieure à 100 ng/mL correspondant à un score de 0 ou 0,5.</li> </ul> <p>En fonction du score d'activité DPD, recommandation d'un traitement alternatif (score de 0 ou 0,5) ou d'une diminution de posologie initiale (score de 1 ou 1,5), avec un réajustement éventuel ultérieur en fonction de la tolérance du patient.</p> <p>Calcul du ratio UH2/U éventuellement associé à la mesure de l'uracilémie, sans que soient précisées ses modalités d'interprétation, en particulier en cas de discordance entre les résultats des deux tests de phénotypage.</p>

**Tableau 4 Recommandations françaises du GPCO-Uncancer et du RNPgX**

(source : INCa)

Dans le contexte de ces travaux, un point d'information a été publié par l'ANSM le 08/02/2018 précisant notamment : « [...] Dans l'attente d'une position consensuelle au niveau européen, il est rappelé aux professionnels de santé l'existence de différents moyens à leur disposition permettant de réduire la survenue de ces toxicités aiguës [...] A ce jour, aucun consensus national ou international n'existe sur les modalités de dépistage [...] » (cf. Annexe). Ce point d'information de l'ANSM a été doublé d'une alerte MARS émise par la DGS en date du 08/02/2018. Par la suite, ce point d'information a été mis à jour le 28/02/2018 suite à la publication dans le Bulletin du Cancer, et « recommande, dans l'attente de l'issue des différents travaux en cours, le dépistage du déficit en DPD, conformément aux recommandations du GPCO - Uncancer et le RNPgX [...] ».

- Par la suite, en date du 18 décembre 2018, une évaluation réalisée conjointement par l'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) a montré la difficulté du choix d'une méthode de référence pour identifier le déficit en DPD, du fait notamment de la présence de nombreux variants rares et donc d'une mauvaise corrélation entre le phénotypage et le génotypage, fondé sur la recherche des principaux variants (*DPYD*\*2A, *DPYD*\*13, c.2846A>T et HapB3) [12]. Ainsi, avec pour objectif prioritaire d'identifier avant tout tous les patients ayant un déficit complet en DPD, et d'éviter les faux positifs chez qui une contre-indication aux fluoropyrimidines serait une perte de chance, les recommandations sont d'effectuer en première intention un dépistage par phénotypage, fondé sur la mesure de l'uracilémie avant de débiter le traitement [12]. Des valeurs seuils sont proposées pour le déficit complet ( $\geq$  150 ng/mL) ou partiel ( $\geq$  16 ng/mL et  $<$  150 ng/mL) en DPD. Le traitement par fluoropyrimidine est alors contre-indiqué en cas de déficit complet ; en cas de déficit partiel, la posologie initiale doit être adaptée en fonction du niveau de l'uracilémie, du protocole de chimiothérapie et des critères physiopathologiques du patient, sur la base d'une discussion clinico-biologique. Ces recommandations ont également été diffusées par l'ANSM avec une actualisation du point d'information.

- A l'issue de la publication des recommandations de l'INCA/HAS, l'ANSM a saisi le PRAC en janvier 2019 et a demandé que ces recommandations soient prises en considération pour l'introduction de modification des informations des produits (RCP et notices), afin de compléter l'information actuelle alertant sur les risques de toxicité sévères et parfois fatales liés au déficit en DPD. Le PRAC a conclu à

la nécessité de demander aux détenteurs des autorisations de mise sur le marché de soumettre une revue complète des méthodes de détection des déficits en DPD. A la demande de l'ANSM, une procédure d'arbitrage sur la sécurité des fluoropyrimidines a été initiée afin de déterminer les mesures de réduction du risque de toxicité liée au déficit en DPD (<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/5-FU-et-deficit-en-DPD-l-EMA-poursuit-le-travail-initie-en-France-Point-d-Information>).

- Par ailleurs, le 29 avril 2019, sans attendre les conclusions de l'arbitrage, l'ANSM a pris la décision de modifier des conditions de prescription et dispensation (CPD) du 5-FU et de la capécitabine (cf. Annexe ; <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Chimiotherapies-a-base-de-5-FU-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-DPD-avant-tout-traitement-Point-d-Information>).

Ainsi, « la prescription, la dispensation en pharmacie hospitalière ou de ville, et l'administration du 5-FU ou de la capécitabine sont désormais subordonnées aux conditions suivantes :

- la recherche d'un déficit en DPD, au travers d'un dosage du taux d'uracile présent dans le sang des patients, a été réalisée (dosage prescrit par le médecin),
- le prescripteur mentionne « Résultats uracilémie pris en compte » sur la prescription,
- le pharmacien s'assure de la présence de cette mention avant toute dispensation. »

- Au niveau européen, le PRAC de mars 2020 a finalisé la procédure d'arbitrage (article 31 de la Directive 2001/83/EC) et a émis les recommandations suivantes (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal>) :

- Le PRAC a confirmé le fait que l'utilisation de ces médicaments chez les patients déficitaires en DPD les exposait à un risque accru de toxicité.
- Le PRAC a conclu que le BR de ces médicaments est négatif chez les patients présentant un déficit complet en DPD et que ces médicaments doivent être contre-indiqués chez les patients présentant un déficit complet en DPD connu.
- Le PRAC a également conclu que les patients présentant un déficit partiel en DPD devaient être traités avec une dose initiale ajustée.
- Afin de minimiser le risque de toxicité accrue, le PRAC a recommandé que des tests de déficience en DPD soient effectués avant le début du traitement.
- Le PRAC a considéré le génotypage et le phénotypage (et dosage de l'uracilémie) comme étant, au vue des connaissances actuelles, les méthodes de dépistage les plus appropriées.
- Le PRAC a également conclu que bien que ces deux méthodes aient des limites, les informations portant sur les produits contenant du 5-fluorouracile (i.v.), de la capécitabine et du tégafur doivent contenir des informations sur ces deux méthodes de dépistage ainsi qu'une mention de la possibilité de prendre en charge ces mesures de dosage en fonction des "recommandations cliniques applicables".
- Pour les patients nécessitant un traitement par la flucytosine, le PRAC a estimé que les tests de DPD avant traitement ne seraient pas compatibles avec la nécessité d'un traitement immédiat requis pour les mycoses systémiques et les infections fongiques, il a donc convenu que les tests de dépistages avant traitement n'étaient pas requis et appropriés.
- Compte tenu de la faible disponibilité systémique du 5FU pour les produits topiques, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice-risque de ces formes reste inchangé dans toutes les indications autorisées mais que les informations sur le risque de toxicité chez les patients présentant un cas d'exposition systémique doit être mentionné dans les informations des produits.
- Les informations des produits (Résumé des caractéristiques des Produits -RCP-) et notices patients seront mises à jour en ligne avec ces recommandations.
- Le PRAC a également conclu à la nécessité de l'envoi d'un courrier à destination des professionnels de santé pour chaque type de médicament.

Les conclusions du PRAC ont été reprises dans une DHPC diffusée le 04/06/2020 sur le site internet de l'ANSM (cf annexe ; <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-a-base-de-5-fluorouracile-voie-parenterale-capecitabine-tegafur-et-flucytosine-recommandations-europeennes-concernant-la-recherche-du-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-DPD-Lettre-aux-professionnels-de-sante>).

Enfin, en date du 16 avril 2021 et suite aux conclusions du rapport No. 2 de cette enquête, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens a diffusé, dans sa newsletter électronique une information sous la forme d'une Question/Réponse concernant la dispensation de la capécitabine (cf Annexes).

• En septembre 2021, à la demande de l'ANSM, un Système d'aide à la décision indexée par médicament (SAM) référencé par la HAS a été mis en place pour sécuriser la prescription et la dispensation des spécialités à base de fluoropyrimidines. Le message vu par les professionnels de santé est le suivant :

- Pour les utilisateurs de Logiciel d'Aide à la Prescription (LAP) : « En raison d'un risque de toxicité sévère si le patient est porteur d'un déficit (asymptomatique) en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), il est obligatoire de :

-Doser l'uracilémie avant la première prescription.

-Mentionner « Résultat uracilémie pris en compte » sur chaque prescription (y compris lors des renouvellements). »

- Pour les utilisateurs de Logiciel d'Aide à la Dispensation (LAD) : « La mention « Résultat uracilémie pris en compte » doit figurer sur toute prescription. S'assurer de sa présence avant toute dispensation. »

## 2. Au niveau international/sociétés savantes

Au niveau international, en plus des recommandations françaises du GPCO-UNICANCER / RNPgX, deux sociétés savantes/consortiums spécialisés en pharmacologie ont élaboré des recommandations de bonnes pratiques sur la recherche du déficit en DPD, fondées sur le génotypage : la *Royal dutch pharmacists association* (KNMP) aux Pays-Bas, et le *Clinical pharmacogenetics implementation consortium* (CPIC), aux Etats-Unis (Tableau 5).

Société savante et date de la recommandation	Principaux éléments de la recommandation
<p><b>KNMP</b> 2011 [16] mise à jour 2017 [17]</p>	<p>Prise en compte des variants <i>DPYD</i>*2A, *3, *7, *8, *10, *11, *12, *13, IVS10-15T&gt;C, 496A&gt;G, 1156G&gt;T et 1845G&gt;T, considérés comme associés à une activité DPD nulle, et des variants <i>DPYD</i>*9B et *10, considérés comme associés à une activité diminuée.<sup>1</sup></p> <p>Définition de trois classes de patients en fonction du niveau d'activité de la DPD prédit par les résultats du génotypage : <i>extensive metabolizers</i>, <i>intermediate metabolizers</i> et <i>poor metabolizers</i>.</p> <p>Recommandation d'un traitement alternatif aux fluopyrimidines chez les patients classés comme <i>poor metabolizers</i> et diminution de 50 % de la posologie initiale ou proposition d'un traitement alternatif chez les <i>intermediate metabolizers</i>.</p> <p>Prise en compte des variants <i>DPYD</i>*2A, <i>DPYD</i>*13, c.2846A&gt;T et HapB3 et du <i>gene activity score</i> proposé en 2015, tout en soulignant la faible incidence des variants considérés, leur présence quasi exclusive chez les populations d'origine caucasienne et l'incertitude de leur impact fonctionnel.</p> <p>Évocation d'autres variants <i>DPYD</i> de niveaux de preuve considérés comme beaucoup plus limités et donc non pris en compte dans l'établissement du <i>gene activity score</i>.</p>
<p><b>CPIC</b> 2013 [18] mise à jour 2017 [9]</p>	<p>Sur la base d'une revue systématique de la littérature, prise en compte d'un grand nombre de variants <i>DPYD</i>, chacun étant associé un niveau de preuve s'attachant à la relation génotype-phénotype.</p> <p>Synthèse des données de prévalence disponibles pour ces variants en fonction de l'origine du patient (origine géographique/ethnique).</p> <p>Proposition de calcul d'un score d'activité DPD prédit par les résultats du génotypage.</p>

**Tableau 5 Recommandations de bonnes pratiques des sociétés savantes néerlandaise et américaine**

(source : INCa) <sup>1</sup> Les auteurs précisent que l'association de la plupart ces variants à une toxicité des fluoropyrimidines repose sur des *case-reports*.

Ainsi, la réduction des effets indésirables graves liés à un déficit en DPD lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine) repose essentiellement sur leur prévention (dépistage notamment), leur diagnostic et leur traitement précoce.

## **B. Objectifs**

### **1. Objectif principal**

L'objectif initial de cette enquête était, dans le cadre d'une surveillance renforcée des fluoropyrimidines, d'évaluer l'évolution des cas de toxicités graves liées au déficit en DPD ainsi que l'impact des recommandations de l'INCa/HAS de décembre 2018 sur le dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD.

Les précédents rapports, bien que portant sur un nombre limité de cas, sont globalement rassurants sur la réduction des risques liés au déficit en DPD lors d'un traitement par fluoropyrimidines.

L'objectif principal de la présente enquête dans sa version modifiée du 6 octobre 2021 est de poursuivre une surveillance renforcée pour ces spécialités, notamment pour continuer à suivre l'évolution de la notification d'effets indésirables graves (MEJPV/Décès) imputables aux fluoropyrimidines dans un contexte de déficit en DPD.

### **2. Objectif secondaire**

L'objectif secondaire est de suivre l'activité des laboratoires réalisant en routine la recherche du déficit en DPD par le biais du réseau national de pharmacogénétique (RNPGx) par la description de l'évolution du nombre de tests réalisés en routine pour la recherche du déficit en DPD auprès des laboratoires hospitaliers réalisant ces tests (CHU, instituts de lutte contre le cancer...) en le combinant avec les données issues du SNDS (pour un échantillon des tests réalisés en ville) fournies par le GIS EPI-PHARE (ANSM / Assurance Maladie).

## **Rôle du CRPV rapporteur**

- 1) Analyse des cas graves de toxicité en lien avec un déficit en DPD issus de la BNPV déclarés par les CRPV selon la méthodologie définie.
- 2) Description de l'évolution du nombre de tests réalisés en routine pour la recherche du déficit en DPD auprès des laboratoires réalisant ces tests : en fonction des données mises à disposition, mettre en perspective le nombre de tests et le nombre de cas notifiés.

## **IV/ Méthodes**

Cette enquête comporte plusieurs périodes :

- **Période 1** : du 01/01/2013 au 28/02/2018 (rapport No 1) ;
- **Période 2** : du 01/03/2018 au 28/02/2019 (rapport No 2) ;
- **Période 3** : du 01/03/2019 au 31/12/2019, soit jusqu'à un an après la publication des recommandations de l'INCa/HAS (rapport No 2).
- **Période 4** : du 01/01/2020 au 31/12/2020, soit jusqu'à deux ans après la publication des recommandations de l'INCa/HAS (rapport No 3)
- **Période 5** : du 01/01/2021 au 31/12/2021 (rapport No 4).
- **Période 6** : du 01/01/2022 au 31/12/2022 (rapport No 5)

### **Analyse de synthèse (2019-2022)**

Ce 5<sup>ème</sup> rapport inclus également une analyse de synthèse des cas notifiés depuis la mise en place du dépistage systématique (recommandation INCa/HAS décembre 2018). Cette analyse s'est portée spécifiquement sur les effets indésirables qui peuvent être prévenus ou diminués par le dépistage du déficit en DPD, selon la méthodologie suivante (similaire au 4<sup>ème</sup> rapport) :

- Cas notifiés entre le 01/01/2019 et 31/12/2022
- Critère de gravité : mise en jeu du pronostic vital ou décès
- Effets indésirables : attribuable à un effet toxique des fluoropyrimidines (c'est-à-dire atteintes digestives et/ou hématologiques)

En cas de doute sur le rôle de la fluoropyrimidine dans la causalité, le cas a été inclus dans cette analyse. Par ailleurs, les cas concernant des effets indésirables non attribuables à un effet toxique des fluoropyrimidines, pour lesquels une implication de la DPD n'est pas connue, (ex : choc anaphylactique, troubles cardiaques, troubles neurologique...) n'ont pas été inclus dans cette analyse.

#### **A. Données des laboratoires**

Les différents titulaires d'AMM de 5-FU et de capécitabine n'ont pas été sollicités pour ce 5<sup>e</sup> rapport. En effet, l'expérience des premiers rapports a montré que les cas transmis par les titulaires d'AMM ne comportaient quasiment jamais d'information sur le statut DPD du patient et étaient donc inexploitable par rapport à l'objectif de cette enquête.

#### **B. Méthodologie de recherche dans la BNPV et critères de sélection des cas à analyser**

La méthodologie actuelle de cette enquête se concentre sur l'analyse des cas graves de décès et de mise en jeu du pronostic vital, quelle que soit la mention de la recherche du déficit en DPD dans la fiche dense.

##### **Critères de la requête dans la BNPV :**

- Origine des cas : CRPV
- Version : dernière version approuvée
- Critère de date : Date de validation du cas entre le 01/01/2022 et le 31/12/2022
- Critère de gravité : cas graves décès ou MEJPV
- Substances : %fluorouracil% OU %cap%citabine%
- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Effets : tous les effets indésirables

##### **Critères de sélection des cas à analyser :**

Conformément aux précédents rapports de cette enquête, les cas qui ne sont pas en lien avec les effets toxiques directs connus des fluoropyrimidines (notamment les effets survenant à distance) et donc



probablement pas en lien avec un déficit en DPD, ou insuffisamment détaillés, ont été exclus de l'analyse ciblée après lecture attentive de la fiche dense.

### **C. Données de vente**

Les données de vente des spécialités à base de 5-fluorouracile (IV) et de capécitabine ont été obtenues à partir de la base Octave via le GIS EPI-PHARE.

### **D. Données d'activité des laboratoires de biologie médicale (uracilémie)**

Les laboratoires membres du RNPGx, du GPCO Unicancer et les laboratoires de biologie médicale privés en ville effectuant la recherche du déficit en DPD ont transmis les données d'activité de dosage de l'uracilémie dans le cadre de cette enquête.

A l'issue de la présentation de l'enquête lors du CSP pharmacovigilance de juin 2021, il avait été évoqué de solliciter l'Agence de Biomédecine (ABM) pour avoir un recueil exhaustif de l'activité au niveau national. Après contact avec l'ABM, seules les informations pour l'approche génotypage sont recueillies, et non le phénotypage (dosage de l'uracilémie).

### **E. Données de remboursement du SNDS**

A partir du Système National des Données de Santé (SNDS), le GIS-EPIPHARE a fourni des données exploratoires concernant les patients initiant un traitement par capécitabine, (défini par une absence de remboursement de capécitabine dans les 12 mois précédents), et ayant un test d'uracilémie remboursé effectué dans un laboratoire de biologie médicale de ville, sur les années 2021 et 2022. Les tests réalisés au sein des laboratoires hospitaliers ne sont pas disponibles dans cette base car ils font parti du forfait hospitalier (GHS) et ne sont pas remboursés en sus par l'Assurance maladie. Ainsi, pour les patients traités par capécitabine mais sans remboursement d'un test d'uracilémie renseigné dans le SNDS, il n'est pas possible à partir de ces données de savoir si un test a été réalisé à l'hôpital ou non réalisé.

Par ailleurs, le traitement par 5-fluorouracile étant uniquement hospitalier, faisant parti du forfait hospitalier (GHS) et non remboursé en sus, l'identification des patients traités par fluorouracile n'est pas possible dans le SNDS.

### **F. Application des recommandations du dépistage du déficit en DPD**

Bien que ne faisant pas parti de la méthodologie initiale de cette enquête, des études et retours d'expérience concernant l'application des recommandations de dépistage du déficit en DPD et concernant l'application des CPD pour les fluoropyrimidines ont été identifiées dans la littérature et sont discutées dans ce présent rapport.

### **G. Autres**

L'ANSM a transmis le nombre d'Autorisation d'Accès compassionnel (anciennement ATUn) de VISTOGARD® octroyées sur la période d'intérêt, extraite de la base e-Saturne.

## **VI Résultats**

### **A. Chiffres de vente (France)**

Les données de vente ci-dessous ont été obtenues via le GIS EPI-PHARE (source Octave).

	2018	2019	2020	2021	2022
<b>5-FU</b>	████████	████████	████████	████████	████████
<b>CAPECITABINE</b>	████████	████████	████████	████████	████████

**Tableau 6 Vente de 5-FU et capécitabine en grammes par an en France**

Concernant le fluorouracile, il semblait y avoir une légère diminution des ventes de 5-FU entre 2018 et 2020, puis une légère augmentation et stabilisation en 2021 et 2022.

Concernant la capécitabine, on note une nette augmentation des ventes à partir de 2020. La diminution importante observée sur les données de 2022 n'est pas explicable par des changements de pratique.

### **B. Données de l'activité de recherche du déficit en DPD en France**

#### **1. Données du RNPGx, du GPCO Unicancer et des laboratoires de biologie médicale privés**

Les laboratoires membres du RNPGx, du GPCO Unicancer et des laboratoires de biologie médicale privés de ville effectuant la recherche du déficit en DPD ont été sollicités dans le cadre cette enquête pour transmettre leurs données d'activité. Ce recueil n'étant pas exhaustif, l'activité annuelle présentée dans ce rapport est possiblement sous-estimée (le nombre de laboratoires répondeurs est indiqué dans le Tableau 7).

	2019	2020	2021	2022
Nombre de tests réalisés (phénotypage DPD)	52922	38910	65071	65974
Nombre de laboratoires répondeurs	16	16*	24	24

\* à noter un laboratoire privé de ville ayant une activité importante n'a pas répondu

**Tableau 7 Activité de recherche du déficit en DPD en France entre 2019 et 2022**

A titre de rappel, avant février 2018 (publication des recommandations du RNPGx-GPCO Unicancer), il avait été estimé qu'entre 6 000 et 7 000 patients par an bénéficiaient d'une recherche de déficit en DPD (avant ou après traitement par fluoropyrimidines) au niveau national. Depuis que ce test est inscrit à la nomenclature des actes remboursables par la sécurité sociale, plusieurs grands laboratoires de biologie médicale privés de ville effectuent cette analyse qui n'est plus uniquement réalisée dans des centres hospitaliers comme c'était le cas avant 2019. L'activité s'est structurée au niveau national avec une augmentation du nombre de laboratoires réalisant cette analyse. Ainsi, depuis 2 ans, le nombre de patients ayant bénéficié d'un test apparaît stable et aux alentours de 60.000 patients par an. Pour rappel, bien qu'il soit estimé qu'environ 80.000 patients chaque année sont traités par une fluoropyrimidine, le nombre de patients qui devraient bénéficier du dépistage car ils débutent un traitement par fluoropyrimidine n'est pas connu.

#### **2. Données du SNDS**

A partir du SNDS exploité par le GIS EPI-PHARE, il a été possible d'estimer le nombre de patients ayant initié un traitement par capécitabine et ayant bénéficié d'un phénotypage de la DPD (mesure de l'uracilémie) dans un laboratoire de biologie médicale de ville (les tests réalisés dans le cadre d'une hospitalisation sont inclus dans le forfait hospitalier et ne donnent donc pas lieu à un remboursement spécifique, ils ne sont donc pas identifiables dans le SNDS).

Concernant le fluorouracile, médicament administré uniquement à l'hôpital et dont le coût est inclus dans le forfait GHS, il n'est pas possible d'identifier les patients traités dans le SNDS.

Pour 2021, sur 19 787 patients qui ont débuté un traitement par capécitabine, 11 714 ont eu au moins un test de dépistage DPD remboursé (c'est-à-dire effectué dans un laboratoire de biologie médicale privé). Parmi ces 11 714 patients, 10 876 ont eu au moins un test remboursé avant l'initiation de capécitabine, alors que pour les 838 autres patients (sur 11 714 = 7,2 %), le dosage de l'uracilémie (date estimée sur la base du remboursement de l'acte) a été effectué soit le jour de la dispensation de capécitabine, soit postérieurement à la dispensation.

Pour 2022, sur 19 349 patients qui ont débuté un traitement par capécitabine, 10 913 patients ont eu au moins un test de dépistage DPD remboursé (c'est-à-dire effectué dans un laboratoire de biologie médicale privé). Parmi ces 10 913 patients, 10 115 ont eu au moins un test remboursé avant l'initiation de capécitabine, alors que pour les 798 autres patients (sur 10 913 = 7,3%) le dosage de l'uracilémie (sur la base du remboursement de l'acte) a été effectué soit le jour de la dispensation de capécitabine, soit postérieurement à la dispensation.

Pour rappel, selon les recommandations de l'INCa et de la HAS, le dépistage devrait être réalisé avant le début du traitement. Par ailleurs, en accord avec les Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD) pour la capécitabine, la prescription et la dispensation ne devraient être effectuées qu'après la prise en compte du résultat du dosage de l'uracilémie (mention qui doit être inscrite sur la prescription).

Au total, sur 2021 et 2022, ces données, bien que exploratoires, suggèrent une adhérence sous-optimale aux CPD de la capécitabine. Les limites de ces données de remboursement sont qu'elles ne permettent pas (i) de savoir si le traitement a réellement été débuté par le patient avant d'avoir eu le résultat du dépistage et (ii) d'estimer le nombre de patients qui n'ont jamais été dépistés (absence de dosage de l'uracilémie).

**C. Données de pharmacovigilance en France**

1. Sélection des cas analysés (du 01/01/2022 au 31/12/2022)

	Période 2022/01-2022/12	
	CRPV	
Nombre de cas	34	
~ FLUOROURACILE inj.	22	64,7%
~ CAPECITABINE per os	12	35,3%
Nombre de doublons	-	
Nombre de cas exclus de l'analyse	29	82,3%
<b>Nombre de cas analysés</b>	<b>5</b>	<b>-</b>
Fluoropyrimidine		
~ FLUOROURACILE inj.	2	40,0%
~ CAPECITABINE per os	3	60,0%
Source		
~ professionnels de santé	4	80%
~ patients	1	20%
Gravité		
~ décès	4	80,0%
~ mise en jeu pronostic vital	1	20,0%
Patient		
~ Age médian [min-max]	64 [60-73]	
~ Sexe	Masculin	3 60,0%
	Féminin	2 40,0%

**Tableau 8 Détails des cas extraits et analysés**

Trente-quatre cas ayant un critère de gravité décès ou MEJPV ont été extraits par l'équipe de l'ANPV selon les critères méthodologiques préalablement définis.

Parmi ces cas, 29 ont été exclus de l'analyse car n'étant pas imputable à un effet toxique des fluoropyrimidines, ou correspondant à une mise à jour de cas antérieurs à 2022, tel que détaillé ci-après (Tableau 9).

A noter pas de cas grave décès ou MEJPV rapporté concernant le fluorouracile topique (EFUDIX®).

**Au total, 5 cas pour lesquels le tableau est compatible avec un effet toxique des fluoropyrimidines ont été inclus, dont 4 décès.**

No du cas	Effets indésirables / Raison de l'exclusion de l'analyse
	Cas de 2021 inclus dans rapport 4, mis à jour en 2022 (aplasie médullaire ; pas de déficit en DPD)
	Cas de 2021 mis à jour en 2022 (choc anaphylactique)
	Cas de 2021 inclus dans rapport 4 intermédiaire, mis à jour en 2022 (aplasie médullaire et colite ; pas de déficit en DPD)
	Etat de mal épileptique
	Cas de 2021 inclus dans rapport 4, mis à jour en 2022 (aplasie médullaire et colite ; déficit partiel en DPD, posologie réduite de 30%)
	Infarctus du myocarde
	Perforation colique attribuée au bevacizumab
	Cardiomyopathie dilatée
	Détresse respiratoire sur erreur administration (perfusion intrapleurale)
	Arrêt cardio-respiratoire au décours de la perfusion
	Arrêt cardio-respiratoire au décours de la perfusion
	Arrêt cardio-respiratoire au décours de la perfusion
	Arrêt cardio-respiratoire au décours de la perfusion
	Cas de 2021 mis à jour en 2022 (pancytopénie après 24 cures de FOLFIRI)
	Erreur d'administration de 5-FU/ Vistogard
	Encéphalopathie hyperammonémique
	Myopericardite sous anti PD1
	Cas de 2020 inclus dans analyse macro rapport 3, mis à jour en 2022 (diarrhées, hypokaliémie et troubles du rythme, statut DPD non connu)
	Arrêt cardio-respiratoire au décours de la perfusion
	Bloc auriculo-ventriculaire
	Cardiomyopathie
	Erreur d'administration de 5-FU / Vistogard
	Encéphalopathie hyperammonémique
	Crise convulsive et arrêt cardio-respiratoire
	Coma hyperosmolaire sur diabète
	Pneumopathie interstitielle
	Cas de 2021 inclus dans rapport 4 intermédiaire, mis à jour en 2022 (aplasie médullaire et colite ; pas de déficit en DPD)
	Choc cardiogénique
	Encéphalopathie

**Tableau 9 Cas exclus de l'analyse**

## 2. Synthèse des cas analysés (du 01/01/2022 au 31/12/2022)

Les 5 cas analysés concernent 2 cas sous 5-FU et 3 cas sous capécitabine (Tableau 10). Pour les 5 cas, les effets indésirables sont typiques des atteintes hématologiques et digestives liées à la toxicité des fluoropyrimidines. L'évolution a été fatale dans 4 cas. Le statut DPD est connu pour ces 5 cas. Le dépistage du déficit en DPD a été effectué avant le début du traitement pour l'ensemble des cas. Deux patients présentaient un déficit partiel en DPD, avec une réduction de la posologie de la fluoropyrimidine de 50%. Ces deux patients ont eu les effets indésirables graves à type de mucite et pancytopénie après la première cure, avec une évolution défavorable dans les deux cas.

Il est notable que pour un cas, la patiente a reçu de la capécitabine en association au temozolomide, association hors-AMM (ces deux médicaments ayant une toxicité hématologique importante et attendue) avec une évolution favorable.

Sexe	Age	Type de fluoropyrimidine	Autre médicament d'intérêt	Indication	No Cycle Tox	Rech. DPD	DPD déficit	U (ng/mL)	Reduction dose FP	Gravité	Effets indésirables	Commentaires
M		FLUOROURACILE	OXALIPLATINE PACLITAXEL	Adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne	C1	Avant	Déficit partiel	75	-50%	Décès	Mucite grade 3 + pancytopenie	
F		CAPECITABINE	-	Cancer du sein	C1	Avant	Pas de déficit	13,6	-	Décès	Mucite grade 3 + pancytopenie	Antécédent de traitement par 3 FEC100, bien toléré
M		CAPECITABINE	OXALIPLATINE	Adénocarcinome du colon	C1	Avant	Déficit partiel	29	-50%	Décès	Pancytopenie + insuffisance rénale aiguë	
M		FLUOROURACILE	CARBOPLATINE CETUXIMAB	Carcinome verruqueux de la cavité buccale	C6	Avant	Pas de déficit	?	-	Décès	Pancytopenie	Erreur d'administration avec omission d'une réduction de dose (prescrite) pour 5-FU et carboplatine
F		CAPECITABINE	TEMOZOLOMIDE	Tumeur neuroendocrine	C1	Avant	Pas de déficit	?	-	MEJPV	Aplasia médullaire	Antécédent traitement 5-FU bien toléré. Uracilémie non refaite pour traitement par capécitabine

U : uracilémie, FP : fluoropyrimidine, MEJPV : mise en jeu du pronostic vital

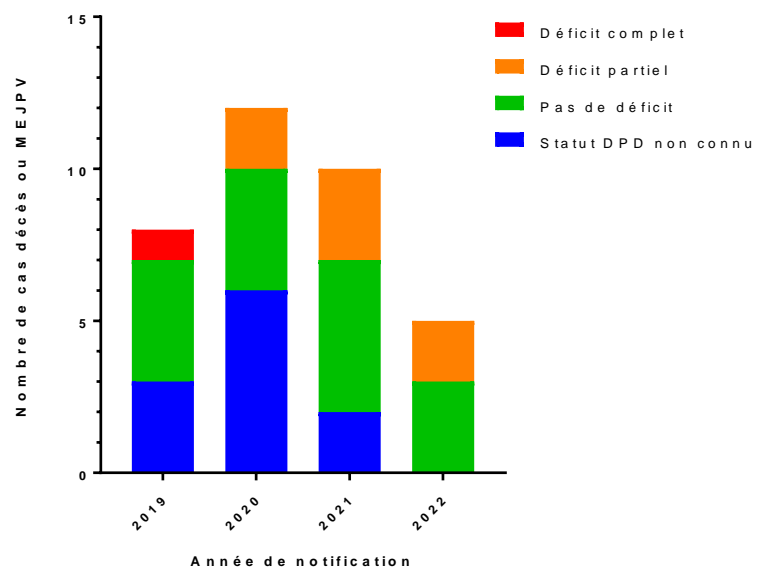
**Tableau 10 Synthèse des 5 cas analysés notifiés en 2022**

	2019			2020			2021			2022			TOTAL 2019-2022		
	MEJPV	Décès	TOTAL	MEJPV	Décès	TOTAL	MEJPV	Décès	TOTAL	MEJPV	Décès	TOTAL	MEJPV	Décès	TOTAL
Non connu	0	3	3	1	5	6	1	1	2	0	0	0	2	9	11
Pas de déficit	1	3	4	3	1	4	1	4	5	1	2	3	6	10	16
Déficit partiel	0	0	0	0	2*	2	2	1	3	0	2	2	2	5	7
Déficit complet	1**	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>24</b>	<b>35</b>

**Tableau 11 Evolution du nombre de cas graves de mise en jeu du pronostic vital ou de décès attribuables à un effet toxique des fluoropyrimidines**

\* dont 1 cas survenu en 2018 (notifié en 2020), posologie non réduite, recherche du déficit en DPD effectuée après l'apparition d'effet indésirable

\*\* posologie non réduite, recherche du déficit en DPD effectuée après l'apparition d'effet indésirable



**Figure 3 Evolution du nombre de cas graves (critères : mise en jeu du pronostic vital et décès) notifiés par an, attribués à un effet toxique des fluoropyrimidines**



### 3. Analyse de synthèse (2019-2022)

Le dépistage systématique du déficit en DPD ayant été recommandé en décembre 2018 par l'INCa et la HAS, l'évolution du nombre de cas graves de MEJPV ou de décès attribuables à un effet toxique des fluoropyrimidines a été analysée depuis 2019 (Tableau 11, Figure 3). Cette analyse montre que depuis 2020, il n'est pas rapporté de cas « évitables » de décès ou mise en jeu du pronostic vital c'est-à-dire de patients ayant un déficit complet et traité par fluoropyrimidine, ou ayant un déficit partiel et chez qui la posologie n'aurait pas été réduite.

En 2019, un cas (avec mise en jeu du pronostic vital) a été notifié (date effet indésirable : décembre 2019) où la cure de fluorouracile a été débutée après le prélèvement pour dosage de l'uracilémie, mais avant d'obtenir le résultat de ce test, dans un contexte de fêtes de fin d'année et de demande de regroupement familial par la patiente ; le test a révélé par la suite un déficit complet en DPD.

Depuis 2020, pour tous les cas notifiés et inclus dans cette analyse concernant des patients ayant un déficit partiel en DPD, la posologie en fluoropyrimidine a été réduite (à l'exception d'un cas notifié en 2020 mais survenant en 2018 soit avant les recommandations de l'INCa et de la HAS (cf. \* dans le tableau)).

#### **D. Vistogard**

Sur 2022, 6 demandes d'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) de Vistogard® ont été octroyées par l'ANSM dans le cadre d'une intoxication au 5-FU. Parmi les cas de pharmacovigilance analysés, l'administration de Vistogard® dans le cadre d'intoxication sur erreur d'administration (passage en quelques minutes ou heures du diffuseur de 5-FU initialement prévu en 2-3 jours) est mentionnée dans 2 cas (évolution favorable).

Le nombre d'AAC octroyée est constant au cours du temps (5 AAC en 2020 et en 2021).

## **E. Application des recommandations du dépistage du déficit en DPD**

A partir de la littérature, quatre études ont été identifiées et sont détaillées ci-dessous.

- En décembre 2022, dans un abstract de congrès, les pharmaciens d'un centre hospitalier ont rapporté que sur la période avril 2019- mars 2021, seulement 21% des patients ont initié le traitement par du 5-fluorouracile alors que le résultat du test d'uracilémie était connu en amont de la première dose administrée [19]. Pour 72% des patients, le résultat du test était connu avant la seconde administration. Après un audit interne et une communication faite auprès des oncologues du centre hospitalier, le taux d'initiation de 5-fluorouracile en connaissance du résultat du test d'uracilémie sur une seconde période entre mai 2021 et juillet 2022 était de 43%, et de 100% après la seconde dose de 5-fluorouracile. Si ces résultats montrent une amélioration de l'adhérence aux CPD après re-sensibilisation des oncologues du centre hospitalier, celle-ci est toujours sous-optimale et 57% des patients initient le traitement alors que le résultat du test n'est pas connu. Il n'y a pas eu de cas grave notifié au CRPV en lien avec ce centre sur 2022. Cette étude portait sur 189 patients, et aucun patient testé ne présentait de déficit complet en DPD. Début 2023, l'ANSM a indiqué avec rappelé à ce centre hospitalier les bonnes pratiques et la nécessité de se mettre en conformité avec les CPD.

- En septembre 2022, une thèse d'exercice portant sur un centre de lutte contre le cancer a évalué l'application des recommandations [20]. Ce travail montre que sur la période du 31 janvier 2019 au 10 mai 2021, 1287 patients ont reçu un traitement par fluoropyrimidines : 892 patients ont été traités par 5-FU, et 395 par capécitabine. Parmi ces patients, 1269, soit 98.7%, ont bénéficié d'un dosage de l'uracilémie dont le résultat était disponible au premier cycle (69% d'entre eux) ou avaient reçu un traitement antérieur par fluoropyrimidines sans avoir déclaré de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 (29,7% d'entre eux). Pour 17 patients (soit 1,3% des patients ayant reçu un traitement par fluoropyrimidines), l'uracilémie n'a pas été dosée avant le début du traitement par fluoropyrimidines, alors qu'ils n'avaient pas reçu précédemment de traitement par 5-FU ni capécitabine. L'uracilémie était en cours de dosage au moment de l'administration ou à la date prévue de l'administration du 1<sup>er</sup> cycle pour 12 patients. L'uracilémie n'a pas été dosée pour 5 patients.

- En octobre 2022, une thèse d'exercice portant sur les pratiques d'un CHU a évalué l'application des recommandations [21]. Ce travail montre que sur les 248 patients ayant initié une fluoropyrimidine sur l'année 2020, le phénotype est connu pour 153 patients (62%) initialement inclus. Pour 43 patients (17%) aucune information n'a été retrouvée dans le dossier patient ni sur les bases de données de l'hôpital. Cinquante-deux (52) patients (21%) avaient déjà reçu une fluoropyrimidine avant l'obligation du dépistage. Sur un total de 101 patients avec des données disponibles sur la date de rendu de l'uracilémie, 73 (72%) patients avaient un résultat disponible avant la 1<sup>ère</sup> cure. Le nombre de patients disposant d'une uracilémie avant la 2<sup>ème</sup> cure s'élève à 98 patients (97%). La totalité des patients disposent de leur uracilémie avant la 3<sup>ème</sup> cure. Il est intéressant de noter que deux patients n'ont jamais eu d'uracilémie, car ces patients ont initié le traitement dans d'autres établissements, avec une bonne tolérance d'une dose pleine de 5-FU. Parmi les 28 patients n'ayant pas d'uracilémie disponible à la 1<sup>ère</sup> cure, 8 de ces patients ont été prélevés tardivement (délai entre le prélèvement et le début de la chimiothérapie inférieur à 7 jours), et uniquement pour 6 de ces patients, le prélèvement s'est effectué le jour même de la chimiothérapie.

- En avril 2023, une étude sur questionnaire a été réalisée sur le territoire européen afin d'évaluer l'évolution des pratiques de dépistage après l'évolution des recommandations disponibles dans les RCP des spécialités à base de fluoropyrimidines [22]. Sur la période 16 mars 2022 - 31 juillet 2022, des professionnels impliqués dans le dépistage du déficit en DPD répartis sur 34 pays européens ont été interrogés via un questionnaire sur l'évolution locale des pratiques de dépistage. Sur les 79 réponses obtenues, respectivement 87% et 75% des pays rapportent une augmentation du taux de test de

génotypage et de phénotypage effectués. L'implémentation de nouvelles recommandations locales a été rapportée par 21 (27%) des répondants. Le nombre de pays dans lesquels le dépistage est remboursé a également augmenté. En 2021, les motivations d'adhérence aux recommandations de dépistage rapportées par les répondants étaient « la publication des recommandations » dans 40% des réponses, alors qu'en 2019, « l'analyse rétrospective de la toxicité liée aux fluoropyrimidines » était rapportée chez 39% des répondants. Les freins à l'application de ces recommandations sur le territoire européen restent les mêmes après la modification des RCP : manque de remboursement des tests (26%; 2019 versus 15%; 2021), manque d'intérêt clinique par les oncologues (25%; 2019 versus 8%; 2021), bien que cette dernière soit moins fréquemment rapportée qu'auparavant. Vingt-cinq pour cent (25%) des répondants indiquent qu'il n'y a plus de freins à l'application de ces recommandations en 2021.

## **VI/ Discussion des résultats**

Depuis la publication de recommandations nationales de l'INCa et de la HAS en décembre 2018 concernant le dépistage systématique du déficit en DPD, le nombre de tests réalisés (dosage de l'uracilémie) est en augmentation avec une stabilisation aux alentours de 65.000 tests par an sur 2021 et 2022, et avec un nombre de laboratoires de biologie médicale impliqués également en augmentation. Cette activité est difficilement quantifiable au niveau national et elle est possiblement sous-estimée. Cela suggère que l'activité est importante et surtout qu'elle s'est structurée au niveau national depuis les recommandations de décembre 2018. Par ailleurs, les données de remboursement (SNDS) analysées par le GIS EPI-PHARE sur 2021 et 2022 montrent qu'une part non négligeable de patients ont effectué le test de dépistage du déficit en DPD soit le jour de la dispensation de capécitabine, soit postérieurement à cette dispensation. Ces données de remboursement sont exploratoires et limitées, elles ne permettent pas de savoir si les patients ont effectivement débuté le traitement avant d'avoir le résultat du test, ainsi que le nombre de patients n'ayant pas été dépistés.

Par ailleurs, trois études monocentriques françaises (un centre hospitalier, un centre de lutte contre le cancer, et un CHU) ont été effectuées sur l'application des recommandations de dépistage du déficit en DPD. Ces études montrent que, bien que le dosage de l'uracilémie semble être effectué chez la quasi-totalité des patients traités par fluorouracile ou capécitabine, celui-ci n'est pas systématiquement fait avant le début du traitement. La part de patients chez qui le résultat du test d'uracilémie est disponible avant la première dose de traitement varie entre 43% et 72% montrant une variabilité inter-centre hospitalier dans l'application de ces recommandations.

Les données du SNDS et ces retours d'expérience sont en faveur d'une adhérence sous-optimale aux Conditions de Prescription et Délivrance (CPD) et d'une possible hétérogénéité sur le territoire. En effet, les CPD du fluorouracile et de la capécitabine, qui prévoient que la mention « Résultats uracilémie pris en compte » doit être portée sur la prescription médicale, lors de la rédaction de celle-ci, et donc avant de débuter le traitement. Ces CPD sont une mesure importante de réduction du risque d'effet indésirable toxique des fluoropyrimidines, permettant théoriquement d'éviter que des patients non dépistés soient exposés à ces médicaments.

Concernant les données de pharmacovigilance, sur la période de l'année 2022, 34 cas de décès ou mise en jeu du pronostic vital pour lesquels le fluorouracile ou la capécitabine font partie des médicaments considérés comme suspects ont été rapportés. Parmi eux, 5 cas sont compatibles avec des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines (4 cas de décès et 1 cas de mise en jeu du pronostic vital). Parmi les 5 cas analysés compatibles avec des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines, le statut DPD est connu pour tous les cas et a été déterminé avant le début du traitement. Chez deux patients présentant un déficit partiel en DPD, il y a eu une évolution fatale bien que la posologie initiale eût été réduite de 50%.

L'évolution du nombre de cas rapportés d'effets indésirables attribuables à un effet toxique des fluoropyrimidines (avec gravité décès ou mise en jeu du pronostic vital) est en diminution depuis 2020. Par ailleurs, depuis 2020, il n'est pas rapporté de cas « évitable » de décès ou mise en jeu du pronostic vital c'est-à-dire de patients ayant un déficit complet et traité par fluoropyrimidine, ou ayant un déficit partiel et traité par fluoropyrimidine avec une posologie qui n'aurait pas été réduite.

Les données de pharmacovigilance sont donc rassurantes concernant l'impact du dépistage sur le nombre de cas notifiés aux CRPV. Cela suggère une réduction du risque d'effet indésirable de type toxicité grave chez les patients ayant un déficit en DPD. Parmi les mesures supplémentaires pour réduire le risque d'effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines, on pourrait citer :

- (i) la production d'abaques permettant une individualisation de la réduction de la dose de fluoropyrimidine prenant en compte la profondeur du déficit en DPD ainsi que les autres chimiothérapies et l'état global du patient ; les données concernant la réduction de la dose à appliquer chez les patients déficitaires en DPD sont actuellement très succinctes ;
- (ii) l'évaluation de l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du fluorouracile pour guider le choix de la réduction posologique après la cure initiale, notamment chez les patients ayant un déficit partiel en DPD.

## **VII/Conclusions et propositions du CRPV**

Depuis la publication des recommandations de dépistage systématique du déficit en DPD en décembre 2018, l'activité de dosage de l'uracilémie s'est fortement amplifiée et structurée au niveau national. Les données de pharmacovigilance de ce rapport et des précédents montrent une diminution du nombre de cas rapportés de gravité décès ou mise en jeu du pronostic vital imputables aux effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines, en faveur d'une bonne application de ces recommandations et d'une réduction du risque d'effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines. Ainsi, depuis 2020, il n'est pas rapporté de cas « évitable » de décès ou mise en jeu du pronostic vital sous fluoropyrimidines.

Néanmoins les données de remboursement issues du SNDS ainsi que des études monocentriques françaises montrent un risque persistant de dispensation de capécitabine ou d'administration du fluorouracile avant la réalisation du dépistage du déficit en DPD ou l'obtention des résultats, avec une possible hétérogénéité sur le territoire. Cette situation est porteuse de risque et expose des patients à ces médicaments sans avoir été dépistés au préalable pour le déficit en DPD. Cela incite à proposer un rappel des Conditions de Prescription de de Délivrance pour la capécitabine et le fluorouracile.

Les résultats de ce rapport montrent que les données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée apportent des éléments rassurants sur le rôle du dépistage du déficit en DPD dans la prévention des effets indésirables toxiques des fluoropyrimidines, mais ne permettent pas d'évaluer l'application des Conditions de Prescription de de Délivrance de ces médicaments.

Le rapporteur propose donc la clôture de cette enquête de pharmacovigilance dans sa forme actuelle, afin de la faire évoluer selon des modalités restant à définir, en maintenant un suivi de pharmacovigilance actif centré sur les cas « évitables » et en prenant en compte d'autres sources de données afin d'évaluer notamment la bonne application des Conditions de Prescription de de Délivrance de ces médicaments.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2017 [cité 30 nov 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=R>
2. Thomas F, Hennebelle I, Delmas C, Lochon I, Dhelens C, Garnier Tixidre C, et al. Genotyping of a family with a novel deleterious DPYD mutation supports the pretherapeutic screening of DPD deficiency with dihydrouracil/uracil ratio. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2016;99(2):235-42.
3. Milano G, McLeod HL. Can dihydropyrimidine dehydrogenase impact 5-fluorouracil-based treatment? *Eur J Cancer.* 1 janv 2000;36(1):37-42.
4. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2003;21(15):2896-903.
5. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett.* 8 mai 2007;249(2):271-82.
6. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Beroud C, Mbatchi L, van Kuilenburg A, Bobin-Dubigeon C, et al. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. *PloS One.* 2017;12(5):e0175998.
7. Boisdron-Celle M, Capitain O, Faroux R, Borg C, Metges JP, Galais MP, et al. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: Assessment of a multiparametric approach. *Semin Oncol.* févr 2017;44(1):13-23.
8. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. [Dihydropyrimidine déhydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPgX networks]. *Bull Cancer (Paris).* avr 2018;105(4):397-407.
9. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2018;103(2):210-6.
10. Zurayk M, Keung YK, Yu D, Hu EH. Successful use of uridine triacetate (Vistogard) three weeks after capecitabine in a patient with homozygous dihydropyrimidine dehydrogenase mutation: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* janv 2019;25(1):234-8.
11. FDA. Summary of Product Characteristics. . Vistogard® - U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2015 [cité 26 déc 2018]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/208159s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208159s000lbl.pdf)

12. INCa. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines [Internet]. 2018 déc [cité 26 déc 2018] p. 99. Report No.: RECO5FU2018. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Recherche-de-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-en-vue-de-prevenir-certaines-toxicites-severes-survenant-sous-traitement-comportant-des-fluoropyrimidines>
13. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *J Clin Invest.* janv 1988;81(1):47-51.
14. Etienne-Grimaldi MC, Le Guellec CB, Boyer JC, Chatelut E, Evrard A, Lorient MA, et al. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: The multiparametric approach is not convincing. *Semin Oncol.* 2017;44(2):159-60.
15. Meulendijks D, Rozeman EA, Cats A, Sikorska K, Joerger M, Deenen MJ, et al. Pharmacogenetic variants associated with outcome in patients with advanced gastric cancer treated with fluoropyrimidine and platinum-based triplet combinations: a pooled analysis of three prospective studies. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(5):441-51.
16. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2011;89(5):662-73.
17. KNMP. General background text Pharmacogenetics – Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) [Internet]. 2017 [cité 26 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.knmp.nl/downloads/g-standaard/farmacogenetica/english-background-information/DPD.pdf/view>
18. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(6):640-5.
19. Fillatre A, Hainaut MA, Abdaoui A, Saint-Germain P, Houbert A. Dosage de l'uracilémie chez les patients traités par fluorouracile : une obligation respectée ? *Pharm Clin.* déc 2022;57(4):e91.
20. Daucé L. Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase dans la prévention des toxicités sévères sous fluoropyrimidines : évaluation des pratiques professionnelles au centre Francois Baclesse [Internet]. UNICAEN Santé; 2022 [cité 9 juin 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03948750>
21. Bardin D. Recommandations de sécurité d'emploi des fluoropyrimidines de 2018 : évaluation des pratiques au CHU de Rouen [Internet]. UNIROUEN Santé; 2022 [cité 9 juin 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03979120>
22. de With M, Sadlon A, Cecchin E, Haufroid V, Thomas F, Joerger M, et al. Implementation of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency testing in Europe. *ESMO Open.* avr 2023;8(2):101197.





➤ Point d'information de l'ANSM du 08/02/2018, mis à jour le 28/02/2018 puis le 18/12/2018

**Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine) - Point d'Information**  
08/02/2018



Lire aussi

- Actualisation au 18/12/2018

Les fluoropyrimidines [5-fluorouracile (5-FU) et capécitabine] sont des médicaments anticancéreux essentiels et parmi les plus utilisés dans le traitement de nombreux cancers. Des toxicités sévères, parfois d'évolution fatale, sont rapportées en lien avec une surexposition au médicament dont le métabolisme et la dégradation dans l'organisme dépendent d'une enzyme appelée : dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD). En effet, certains patients présentent un déficit enzymatique en DPD qui peut être partiel ou total (le pourcentage est estimé respectivement entre 3 et 10% et 0,1 et 0,5% au sein de la population caucasienne).

Les modalités de dépistage des déficits en DPD avant l'initiation d'un traitement par 5-FU ou capécitabine font actuellement l'objet de discussions sur le plan national et européen. Leur aboutissement, prévu courant 2018, vise notamment à harmoniser les informations mentionnées dans les RCP des AMM de ces médicaments.

Dans l'attente d'une position consensuelle au niveau européen, il est rappelé aux professionnels de santé l'existence de différents moyens à leur disposition permettant de réduire la survenue de ces toxicités aiguës :

- Des tests de dépistage visant à identifier un éventuel déficit en enzyme DPD chez les patients avant toute initiation de traitement par fluoropyrimidines. Il s'agit de tests de génotypage et de phénotypage de l'enzyme DPD. Le coût de ces tests de dépistage, est pris en charge par les établissements de santé dans le cadre de leur inscription sur la liste des actes complémentaires. La performance de ces tests à diminuer le risque de toxicité précoces aux fluoropyrimidines chez les patients présentant un déficit en DPD reste cependant à confirmer.
- Des recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) - Unicancer et le Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière qui ont été actualisées en février 2018 (publication à venir). Sur la base des données issues de la littérature, ces recommandations soulignent l'intérêt d'un dépistage systématique du déficit en DPD qui vise à réduire les toxicités sévères et les toxicités létales liées à ces traitements, et à améliorer la qualité de vie des patients.

A ce jour, aucun consensus national ou international n'existe sur les modalités de dépistage. De ce fait, l'INCa et la DGOS ont retenu en 2014 dans le cadre du PHRC Cancer le projet FU-SAFE, qui propose d'établir une synthèse complète des résultats publiés. Ce panorama exhaustif des performances des différentes approches disponibles (génotypage, phénotypage, approche combinée), de leurs bénéfices comme de leurs risques pour les patients est attendu en 2018.

L'Institut National du Cancer (INCa) va également mettre en place un groupe de travail pour préciser les performances des différentes modalités de dépistage du déficit en DPD, en s'appuyant sur les résultats du PHRC FU-SAFE, et définir les conditions d'implémentation de ces tests sur le territoire national pour un grand nombre de patients.

En cas de survenue d'une intoxication à une fluoropyrimidine, il est rappelé qu'il existe un antidote, Vistogard (uridine triacétate) qui dispose depuis 2015 d'une AMM aux Etats-Unis. L'utilisation en France est possible au travers d'une ATU nominative octroyée par l'ANSM.

## Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine) - Point d'information actualisé au 28 février 2018

28/02/2018

Med



### Actualisation du 28 février 2018

L'ANSM recommande, dans l'attente de l'issue des différents travaux en cours, le dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), conformément aux recommandations du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO) - Unicancer et le Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière portant sur ce dépistage et sur la sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines qui ont été actualisées en février 2018. Elles sont publiées dans un [article du Bulletin du Cancer accessible en ligne ici](#).

Cet article recense en particulier les 17 laboratoires hospitaliers répartis sur l'ensemble du territoire qui réalisent en routine les tests de recherche du déficit en DPD (génotypage et/ou phénotypage).

Par ailleurs, des informations complémentaires sont apportées pour préciser les modalités d'utilisation et de mise à disposition de Vistogard (uridine triacétate) au travers d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative.

- Ce produit qui dispose depuis 2015 d'une AMM aux Etats-Unis est indiqué dans le traitement d'urgence des patients en situation de surdosage après l'administration d'une fluoropyrimidine (indépendamment de la présence de symptômes), ou qui présentent précocement une toxicité grave et/ou inhabituelle dans les 96 heures suivant la fin de l'administration d'une fluoropyrimidine. L'efficacité de ce produit au-delà des 96 heures suivant la fin de l'administration d'une fluoropyrimidine n'a pas été démontrée.
- L'ANSM informe que l'accès à ce médicament implique un délai d'acheminement depuis les Etats-Unis compris entre 24 et 48 heures, sans possibilité à ce jour de mise en place de stock avancé en France et en Europe.

En tout état de cause, la réduction des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) lors de traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile et capécitabine) repose sur leur prévention (dépistage notamment), leur diagnostic et leur traitement précoce. Comme pour de nombreux antidotes, le recours à ce type de produit est envisagé le plus souvent en situation de risque vital.

### Lire aussi

- [Prévention des effets indésirables graves liés à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase \(DPD\) lors de traitement par fluoropyrimidines \(5-fluorouracile et capécitabine\) - Point d'Information \(08/02/2018\)](#)
- [Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase \(DPD\) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPgX](#)
- [HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use VISTOGARD safely and effectively. See full prescribing information for VISTOGARD.](#)

## ➤ Point d'information de l'ANSM du 29/04/2019

Accueil > S'informer > Points d'inform... > Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - Point d'Information

### Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - Point d'Information

29/04/2019



Lire

- [Chimiothérapies à base de 5-fluorouracile \(5-FU\) ou capécitabine et déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase \(DPD\) – Information pour les patients \(05/06/2019\)](#) (276 ko)

Les chimiothérapies à base de 5-fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine exposent certains patients à des effets indésirables, parfois graves. Pour réduire ce risque, un test est disponible et doit être réalisé avant toute initiation de traitement.

Afin de garantir la réalisation systématique de ce test, le Ministère chargé de la santé, en lien avec l'INCa, la HAS et l'ANSM, a diffusé des instructions à destination des professionnels de santé concernés.

Dans le prolongement de cette mesure, l'ANSM a demandé une réévaluation européenne de ces médicaments afin de renforcer les conditions d'utilisation mentionnées dans les AMM. Dans l'attente des conclusions de cet arbitrage, l'ANSM modifie les conditions de prescription et de délivrance du 5-FU et de la capécitabine afin que leur prescription, leur dispensation et leur administration soient conditionnées à l'obtention des résultats de ce test pour tous les patients.

Chaque année en France, près de 80 000 personnes atteintes d'un cancer – principalement digestif, du sein, ou ORL – sont traitées par une chimiothérapie à base de 5-FU ou capécitabine, seule ou combinée à d'autres anticancéreux. Ces médicaments peuvent entraîner des toxicités sévères chez certains patients porteurs d'un déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme permettant l'élimination de ces médicaments.

Bien que le déficit en DPD soit rare (entre 0.05 et 0.1% pour un déficit complet, et entre 3 et 8% pour un déficit partiel, en population générale), la recherche systématique de ce déficit avant tout traitement est indispensable ; elle est réalisée une seule fois, par simple prise du sang et mesure de l'uracilémie par un laboratoire d'analyses. Une fois l'activité de l'enzyme DPD connue pour un patient donné, il n'est pas nécessaire de la mesurer à nouveau avant chaque cycle de chimiothérapie.

Afin de garantir que tous les patients concernés bénéficient de ce test avant le traitement, la prescription, la dispensation en pharmacie hospitalière ou de ville, et l'administration du 5-FU ou de la capécitabine sont désormais subordonnées aux conditions suivantes :

- la recherche d'un déficit en DPD, au travers d'un dosage du taux d'uracile<sup>[1]</sup> présent dans le sang des patients, a été réalisée (dosage prescrit par le médecin),
- le prescripteur mentionne « Résultats uracilémie pris en compte » sur la prescription,
- le pharmacien s'assure de la présence de cette mention avant toute dispensation.

En complément, l'ANSM, l'INCa et la HAS mettent à disposition des patients une [fiche d'information \(05/06/2019\)](#) (276 ko) permettant d'informer de l'existence du déficit en DPD et du dosage à effectuer pour rechercher un déficit en DPD, qu'il soit partiel ou total.

Ce document, qui a également été élaboré avec les professionnels de santé concernés et avec des représentants de patients, peut être utilisé comme un support de dialogue entre le patient et son médecin.

*Les patients et les professionnels de santé peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté d'être lié à un médicament directement sur le portail de déclaration du ministère en charge de la santé : [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr)*



MÉDICAMENTS - DEFAUT  
QUALITE

PUBLIÉ LE 04/06/2020 - MIS À JOUR LE 06/04/2021

## Médicaments à base de 5-fluorouracile (voie parentérale), capécitabine, tegafur et flucytosine - recommandations européennes concernant la recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

### **Médicaments à base de 5-fluorouracile (voie parentérale), capécitabine, tegafur et flucytosine - recommandations européennes concernant la recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) - Lettre aux professionnels de santé**

A l'issue de la procédure européenne d'arbitrage de sécurité « 5-fluorouracile et médicaments apparentés - déficit en DPD » (Article 31 de la Directive 2001/83/EC), les informations produits des spécialités à base de 5-fluorouracile (5-FU) à usage parentéral, de capécitabine et de tegafur sont mises à jour.

Concernant les spécialités à base de flucytosine, il s'agit d'un rappel des recommandations, les informations présentes dans les RCP et notices d'information destinées aux patients des spécialités restent inchangées.

Cet arbitrage européen avait été initié par l'ANSM en mars 2019 suite à la publication des recommandations de la HAS et de l'INCA sur la recherche de déficit en DPD avec les fluoropyrimidines utilisées en oncologie, afin de revoir les informations sur les modalités de dépistage du déficit en DPD au niveau européen. Après avoir réalisé une synthèse des données disponibles sur ce sujet, l'Agence Européenne du médicament recommande de modifier les informations disponibles sur l'ensemble des produits disponibles sur le territoire européen.

Dans ce contexte, les titulaires adressent une lettre aux professionnels de santé concernant les spécialités à base de 5-FU, capécitabine et tegafur et une lettre aux professionnels de santé concernant les spécialités à base de flucytosine pour informer des modifications des AMM.

Les modalités de prescription, de dispensation et d'utilisation de ces médicaments en France restent inchangées suite à cette décision européenne.

#### **Concernant les médicaments à base de 5-FU (voie parentérale) capecitabine and tegafur :**

- Le dépistage du déficit en DPD est recommandé avant l'initiation de ces traitements. En France, l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie (phénotypage) est nécessaire avant l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines et conditionne la prescription et la délivrance.
- Leur utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant un déficit complet en DPD.
- Chez les patients avec un déficit partiel en DPD, une dose initiale réduite doit être envisagée.

#### **Concernant les médicaments à base de 5-FU (voie parentérale) :**

- Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-FU peut améliorer les résultats cliniques chez les patients recevant des perfusions continues de 5-FU.

#### **Concernant les médicaments à base de flucytosine (une prodrogue de 5-fluorouracile utilisé pour les infections fongiques systémique) :**

- L'initiation du traitement ne doit pas être retardée, et un test préalable du déficit en DPD n'est pas recommandé.
- En cas de survenue d'une toxicité sévère, un arrêt du traitement par flucytosine doit être envisagé

#### **Concernant les modalités de réalisation du test de dépistage du déficit en DPD :**

La mesure de l'uracilémie (phénotypage) et la détection des variants du gène DPYD (génotypage) sont deux méthodes



acceptées dans l'Union Européenne.

En France, pour les spécialités à base de 5-FU (voie parentérale) et de capécitabine, la prescription et la délivrance sont subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie.

Le prescripteur mentionne sur la prescription « résultats uracilémie pris en compte », et le pharmacien vérifie cette mention lors de la dispensation.

En France, les recommandations de l'INCA/HAS datées du 18 décembre 2018<sup>11</sup> restent applicables.

Ces recommandations ne s'appliquent pas aux produits à base de 5-FU et utilisés par voie cutanée.

Les substances actives concernées en France sont 5-fluorouracile (5-FU), capécitabine et flucytosine. A ce jour, aucune spécialité à base de tegafur n'est commercialisée en France. Vous trouverez un tableau des spécialités et laboratoires concernés avec les contacts utiles pour les spécialités à base de 5-FU et capécitabine.

Tableau des spécialités et laboratoires concernés (5-FU et capécitabine) (04/06/2020)



Information destinée aux oncologues, gastro-entérologues, gynécologues, médecins ORL, radiothérapeutes, sénologues, pharmaciens de PUI et pharmaciens d'officine :

Médicaments à base de 5-fluorouracile (IV), de capécitabine ou de tegafur : dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant l'initiation des traitements pour identifier les patients à risque accru de développer une toxicité sévère - Lettre aux professionnels de santé (04/06/2020)



Information destinée aux médecins hospitaliers des services de Réanimation, Infectiologie, Médecine interne, et Unité de soins intensifs (USI), Pharmaciens d'officine et Pharmaciens de PUI :

Médicaments à base de flucytosine (Ancotil) : Rappel des recommandations pour utilisation chez les patients présentant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) - Lettre aux professionnels de santé (04/06/2020)



- **DHPC de Mai 2020 concernant le 5-FU, la capécitabine et le tégafor, suite à l'avis du CHMP de l'EMA du 30/04/2020**



**INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Mai 2020

### **Médicaments à base de 5-fluorouracile (IV), de capécitabine ou de tégafor : dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant l'initiation des traitements pour identifier les patients à risque accru de développer une toxicité sévère**

*Information destinée aux oncologues, gastro-entérologues, gynécologues, médecins ORL, radiothérapeutes, sénologues, pharmaciens de PUI et pharmaciens d'officine*

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de 5-fluorouracile (IV), de capécitabine ou de tégafor vous informent des nouvelles recommandations européennes relatives au dépistage systématique du déficit d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant tout traitement.

#### **Résumé**

- Les patients présentant un déficit partiel ou complet en DPD ont un risque accru de toxicité sévère pendant le traitement par fluoropyrimidines (5-fluorouracile (5-FU), capécitabine, tégafor).
- En France, l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie (phénotypage) est nécessaire avant l'initiation d'un traitement par fluoropyrimidines et conditionne la prescription et la délivrance.
- Le traitement par des médicaments à base de 5-FU, capécitabine ou tégafor est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit complet connu en DPD.
- Une réduction de la dose initiale doit être envisagée chez les patients présentant un déficit partiel en DPD.
- Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-FU peut améliorer les résultats cliniques chez les patients recevant des perfusions continues de 5-FU.

#### **Informations complémentaires**

Les fluoropyrimidines représentent un groupe de médicaments anticancéreux comprenant le 5-fluorouracile (5-FU) et ses prodrogues la capécitabine et le tégafor, avec des présentations différentes :

- le 5-FU par voie parentérale : composant du traitement standard pour diverses tumeurs malignes, notamment le cancer colorectal, gastrique, du sein, de l'ovaire et de la tête et du cou. Il est principalement utilisé en association avec d'autres agents anticancéreux.
- la capécitabine: prodrogue orale du 5-FU, indiquée dans le traitement des cancers colorectal, gastrique et du sein, pouvant être également utilisée en association avec d'autres anticancéreux.
- le tégafor : prodrogue orale du 5-FU, disponible en association avec deux autres modulateurs du métabolisme du 5-FU (giméracil et otéracil). Il est indiqué dans le traitement du cancer gastrique. A ce jour, aucune spécialité à base de tégafor n'est commercialisée en France.

L'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) détermine la vitesse du catabolisme du 5-FU. L'activité de la DPD est sujette à une grande variabilité. Un déficit complet en DPD est rare (entre 0,01 % et 0,5 % de la population caucasienne). On estime qu'un déficit partiel en DPD concerne 3 à 9 % de la population caucasienne.

Contact expéditeur : [informations@securite-patients.info](mailto:informations@securite-patients.info)

Un déficit de l'activité de la DPD entraîne un risque accru de toxicité sévère ou engageant le pronostic vital des patients traités par le 5-FU ou ses prodrogues. Même si le résultat du test de dépistage d'un déficit en DPD est négatif, une toxicité sévère peut survenir.

- Les patients présentant un **déficit complet en DPD** présentent un risque élevé de toxicité menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale et ne doivent pas être traités par des fluoropyrimidines.
- Les patients présentant un **déficit partiel en DPD** présentent un risque accru de toxicité sévère et pouvant menacer le pronostic vital. Une réduction de la dose initiale doit être envisagée afin de limiter le risque de toxicité sévère. En l'absence de toxicité grave, les doses suivantes peuvent être augmentées dans la mesure où l'efficacité d'une dose réduite n'a pas été établie.

#### **Dépistage du déficit en DPD avant initiation d'un traitement**

Afin d'identifier les patients présentant un risque de toxicité sévère, il est nécessaire d'effectuer un dépistage d'un déficit en DPD avant l'initiation des traitements, malgré des incertitudes quant à la méthode optimale de dépistage.

Le génotypage du gène codant pour la DPD (DPYD) et le phénotypage par mesure de l'uracilémie sont deux méthodes acceptées dans l'Union Européenne.

En France, la prescription et la délivrance des spécialités à base de 5-FU (voie parentérale) et de capécitabine sont subordonnées à l'obtention et la prise en compte de la mesure de l'uracilémie avant l'initiation des traitements. Le prescripteur mentionne sur la prescription « résultats uracilémie pris en compte », et le pharmacien vérifie cette mention lors de la dispensation. Les modalités de dépistage d'un déficit en DPD sont détaillées dans les recommandations de l'INCA/HAS datées du 18 décembre 2018 « Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines », téléchargeable sur [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr) et [has-sante.fr](http://has-sante.fr)<sup>1</sup>.

#### *Génotypage*

Quatre variants du gène DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont associés à un risque accru de toxicité sévère. D'autres variants rares du gène DPYD pourraient également être associés à un risque accru de toxicité sévère.

#### *Phénotypage*

Un déficit en DPD est associé à des taux élevés d'uracile dans le plasma avant l'initiation du traitement. Une uracilémie  $\geq 16$  ng/ml et  $< 150$  ng/ml évoque un déficit partiel en DPD alors qu'une uracilémie  $\geq 150$  ng/ml évoque un déficit complet en DPD.

#### **Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) chez les patients traités par 5-FU (voie parentérale)**

En complément du test DPD préalable à l'initiation des traitements, le suivi thérapeutique pharmacologique du fluorouracile peut améliorer les résultats cliniques chez les patients recevant des perfusions continues de 5-fluorouracile. L'aire sous la courbe (ASC) cible devrait être située entre 20 et 30 mg x h/L.

#### **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](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) ou [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).



#### **Information médicale**

Les substances actives concernées en France sont 5-fluorouracile (5-FU) et capécitabine.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

<sup>1</sup> [https://www.has-sante.fr/icms/c\\_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine](https://www.has-sante.fr/icms/c_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine)

- **DHPC de Juin 2020 concernant la flucytosine, suite à l'avis du CHMP de l'EMA du 30/04/2020**



**INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Juin 2020

### **Médicaments à base de flucytosine (Ancotil) : Rappel des recommandations pour utilisation chez les patients présentant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**

*Information destinée aux médecins hospitaliers des services Réanimation, Infectiologie, Médecine interne, et Unité de soins intensifs (USI), Pharmaciens d'officine et Pharmaciens de PUI*

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le titulaire d'autorisation de mise sur le marché des spécialités à base de flucytosine souhaite vous rappeler les informations importantes de sécurité relatives à l'utilisation de flucytosine chez les patients présentant un déficit en DPD.

#### Résumé

- Le traitement par flucytosine est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit total connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), en raison du risque de toxicité menaçant le pronostic vital.
- Les patients présentant un déficit partiel en DPD présentent également un risque accru de toxicité grave.
- La mesure de l'activité de la DPD peut être envisagée lorsque la toxicité médicamenteuse est confirmée ou suspectée.
- En cas de toxicité médicamenteuse, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par flucytosine.
- Le dépistage du déficit en DPD avant initiation du traitement n'est cependant pas nécessaire, afin d'éviter de retarder la thérapie antimycosique.

#### Informations complémentaires

La flucytosine est un antimycosique indiqué dans le traitement des infections systémiques par levures et mycoses causées par des germes qui y sont sensibles : ces infections comprennent la cryptococcose, la candidose, la chromomycose et les infections causées par le genre *Hansenula (Pichia)*. La flucytosine est une prodrogue du 5-fluorouracile (5-FU). Une exposition systémique importante au 5-FU a été observée chez des patients traités par flucytosine.

Le catabolisme du 5-FU dépend d'une enzyme appelée dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD). L'activité de la DPD est sujette à une grande variabilité. Un déficit complet en DPD est rare (0,01 à 0,5 % des Caucasiens). On estime qu'un déficit partiel en DPD concerne 3 à 8 % de la population caucasienne.

Un déficit de l'activité enzymatique de la DPD entraîne un risque accru de toxicité sévère voire de mise en jeu du pronostic vital des patients traités par voie systémique par le 5-FU ou ses prodrogues (stomatite, inflammation des muqueuses, diarrhée, neutropénie ou neurotoxicité). Le niveau de toxicité est corrélé à l'ampleur du déficit en DPD. Les patients présentant un déficit total en DPD présentent un risque augmenté de développer une toxicité menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale, et dans ces conditions, le traitement par flucytosine est contre-indiqué.



La mesure de l'activité de la DPD peut être envisagée lorsqu'une toxicité médicamenteuse est confirmée ou suspectée. En cas de toxicité médicamenteuse suspectée, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par flucytosine.

Le dépistage du déficit en DPD avant initiation d'un traitement n'est cependant pas nécessaire, afin de ne pas retarder le début de la thérapie antimycosique.

#### 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](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) ou [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).



#### Information médicale

Pour toute demande d'information complémentaire, contactez les laboratoires ci-dessous :

Dénomination	Exploitants de l'Autorisation de Mise sur le Marché
ANCOTIL 1 POUR CENT, solution pour perfusion ANCOTIL 500 mg, comprimé	MYLAN MEDICAL SAS 42 rue Washington 75008 Paris 01 56 64 10 70

La liste des spécialités à base de flucytosine est disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, chère Consœur, cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

- **Résumé des caractéristiques du produit et notice de FLUOROURACILE ACCORD®**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

ANSM - Mis à jour le : 03/08/2020

Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=R>

**NOTICE**

ANSM - Mis à jour le : 03/08/2020

Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=N>

- **Résumé des caractéristiques du produit et notice de XELODA®**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT et NOTICE**

ANSM - Mis à jour le : 27/05/2019

Consultable sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190527144993/anx\\_144993\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190527144993/anx_144993_fr.pdf)

- **Communication sur la dispensation de la capécitabine dans la newsletter du CNOP en avril 2021**



Médicaments à dispensation particulière à l'officine

Rechercher

Rechercher un médicament

Catégories de dispensation particulière

Par dénomination

Par code CIP



Index des spécialités :

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

Accueil > Questions / Rép... > **La dispensation de la capécitabine (Xeloda et génériques) est-elle conditionnée à une mention portée sur l'ordonnance ?**

Imprimer

### Questions/Réponses

#### La dispensation de la capécitabine (Xeloda et génériques) est-elle conditionnée à une mention portée sur l'ordonnance ?

Oui, le pharmacien s'assure de la présence de la mention "Résultats uracilémie pris en compte" avant toute dispensation de l'ordonnance hospitalière du spécialiste.

16/04/2021

### En savoir plus

- [Actualité Meddispar : Modification des conditions de prescription et de délivrance de Capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement](#)
- [ANSM : Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement](#)
- [Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement \(synthèse réglementaire\)](#)



[Haut de page](#)