

**Enquête Nationale sur les toxicités graves des spécialités contenant du  
5-fluorouracile (5-FU) ou de la capecitabine en lien avec un déficit en  
dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**

**FLUOROURACILE ACCORD®  
FLUOROURACILE EBEWE®**

**FLUOROURACILE PFIZER®  
FLUOROURACILE TEVA®**

**DCI: FLUOROURACILE  
LABORATOIRES ACCORD, PFIZER, SANDOZ, TEVA**

**CAPECITABINE ACCORD®  
CAPECITABINE ARROW®  
CAPECITABINE BIOGARAN®  
CAPECITABINE CRISTERS®  
CAPECITABINE EG®  
CAPECITABINE FAIR-MED®  
CAPECITABINE MEDAC®**

**CAPECITABINE MYLAN®  
CAPECITABINE REDDY®  
CAPECITABINE SANDOZ®  
CAPECITABINE TEVA®  
CAPECITABINE ZENTIVA®  
ECANSYA®  
XELODA®**

**DCI: CAPECITABINE  
LABORATOIRES ACCORD, ARROW, BIOGARAN, CRISTERS, EG,  
FAIR-MED, KRKA, MEDAC, MYLAN, NOVARTIS, REDDY, ROCHE, SANOFI, TEVA**

Présenté en Comité scientifique permanent de pharmacovigilance le 07/07/2020

<b>Date d'ouverture de l'enquête</b>	12 avril 2018
<b>CRPV rapporteur</b>	PARIS COCHIN
<b>Nom de l'expert rapporteur</b>	
<b>Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)</b>	-
<b>CRPV Relecteur</b>	ANGERS
<b>Nom de l'expert relecteur</b>	
<b>Nom du ou des laboratoires</b> <b>Date d'envoi au(x) laboratoire(s)</b> <b>Dans les cas où plusieurs titulaires/exploitants sont concernés par l'enquête, le rapporteur s'engage à occulter les données relevant du secret industriel et commercial lors de la transmission du rapport aux titulaires/exploitants</b>	ACCORD ; ARROW ; BIOGARAN ; CRISTERS ; EG ; MYLAN ; NOVARTIS ; PFIZER ; ROCHE ; SANOFI ; TEVA. Non commercialisés en France : FAIR-MED ; KRKA ; MEDAC ; REDDY  Date d'envoi aux laboratoires :  Anonymisation effectuée <input type="checkbox"/>
<b>Période couverte par le rapport</b>	01/03/2018 – 31/12/2019

## 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>
<b>II/ Généralités sur les fluoropyrimidines</b> .....	<b>11</b>
A. Données de pharmacodynamie .....	11
B. Données de pharmacocinétique.....	11
C. Données de pharmacogénétique .....	12
D. Antidote .....	13
E. Population cible, indication(s) et posologie .....	13
F. Avis de la HAS.....	14
a) FLUOROURACILE ACCORD®.....	14
b) FLUOROURACILE EBEWE®.....	14
c) FLUOROURACILE TEVA®.....	14
d) FLUOROURACILE PFIZER®.....	14
e) XELODA® et génériques.....	15
<b>III/ Historique/Contexte/Objectifs/Périmètres</b> .....	<b>16</b>
A. Historique/Contexte .....	16
1. Au niveau français.....	16
2. Au niveau international/sociétés savantes.....	20
B. Objectifs.....	21
1. Objectif principal.....	21
2. Objectif secondaire .....	21
<b>IV/ Méthodes</b> .....	<b>22</b>
A. Données des laboratoires (fournies et utilisées) .....	22
B. Méthodologie de recherche dans la BNPV .....	22
C. Critères de sélection des cas BNPV et des cas transmis par les laboratoires .....	23
1. Cas BNPV .....	23
2. Cas transmis par les laboratoires .....	24
D. Méthodologie de recherche bibliographique .....	24
E. Autres .....	25
F. Données de l'activité de pharmacogénétique relative à la DPD .....	25
<b>V/ Résultats</b> .....	<b>26</b>
A. Chiffres de vente (France).....	26
1. 5-Fluorouracile et capécitabine.....	26
2. Antidote : uridine triacétate (VISTOGARD®).....	26
3. 5-Fluorouracile en crème (EFUDIX®).....	27

4.	Flucytosine (ANCOTIL®)	27
B.	Données de l'activité de recherche du déficit en DPD en France	28
C.	Données en France : analyse MACROSCOPIQUE	30
1.	Cas GRAVES notifiés sur la période du 01/01/2013 au 28/02/2018 et du 01/03/2018 au 31/12/2019.	30
2.	Tableau général reprenant l'ensemble des effets indésirables des cas GRAVES (CRPV) sur la période du 01/01/2013 au 28/02/2018 et du 01/03/2018 au 31/12/2019	33
D.	Données en France : analyse ciblée sur la RECHERCHE DU DEFICIT EN DPD	35
1.	Cas GRAVES avec recherche de déficit en DPD notifiés sur la période du 01/03/2018 au 31/12/2019	35
a)	Indications et protocoles	35
b)	Comparaison des cas entre l'analyse macroscopique et l'analyse ciblée sur la recherche de déficit en DPD	36
c)	Modalités de la recherche du déficit en DPD	37
d)	Temporalité de la recherche du déficit en DPD	37
e)	Critère de gravité en fonction du déficit en DPD	38
2.	Tableau général reprenant l'ensemble des effets indésirables (laboratoire(s) et CRPV) sur la période du 01/03/2018 au 31/12/2019	39
E.	Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses	40
F.	Données en France : Efudix®	40
G.	Données en France : Ancotil®	40
<b>VI/</b>	<b>Discussion des résultats</b>	<b>41</b>
<b>VII/</b>	<b>Conclusions et propositions du CRPV</b>	<b>42</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>43</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>45</b>
➤	Détails des cas : phénotypage et génotypage de la DPD	46
➤	Point d'information de l'ANSM du 08/02/2018, mis à jour le 28/02/2018 puis le 18/12/2018	48
➤	Point d'information de l'ANSM du 29/04/2019	50
➤	Résumé des caractéristiques du produit et notice de FLUOROURACILE ACCORD®	51
➤	Résumé des caractéristiques du produit et notice de XELODA®	52

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 Pharmacodynamie des fluoropyrimidines .....	11
Figure 2 Voies métaboliques des fluoropyrimidines.....	12
Figure 3 Nombre mensuel de phénotypage DPD réalisés en France sur 2018 et 2019 .....	29
Figure 4 Evolution du nombre de cas avec le 5-fluorouracile ou la capécitabine en fonction de la gravité entre 2003 et 2019.....	31
Figure 5 Evolution du nombre de cas décès ou de mise en jeu du pronostic vital (MEJPV) avec le 5-fluorouracile ou la capécitabine, et du nombre de cas avec un déficit en DPD entre 2003 et 2017.....	32
Figure 6 Effets indésirables par SOC pour l'ensemble des cas graves .....	34
Figure 7 Effets indésirables par SOC pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD .....	39

## LISTE DES TABLES

Tableau 1 Principaux variants DPYD recherchés et fréquences estimées/calculées dans les populations d'origine caucasienne .....	12
Tableau 2 Indication des fluoropyrimidines en France.....	14
Tableau 3 Principaux protocoles de chimiothérapie impliquant une fluoropyrimidine .....	14
Tableau 4 Recommandations françaises du GPCO-Unicacer et du RNPGx .....	18
Tableau 5 Recommandations de bonnes pratiques des sociétés savantes néerlandaise et américaine .....	20
Tableau 6 Détails des cas transmis par les laboratoires.....	24
Tableau 7 Volume des ventes de 5-FU en grammes par laboratoire et par an .....	26
Tableau 8 Volume des ventes de capécitabine en grammes par laboratoire et par an.....	26
Tableau 9 Nombre d'ATU de Vistogard® octroyées en France.....	27
Tableau 10 Volume des ventes d'Efudix® par gramme de crème (5% de fluorouracile) .....	27
Tableau 11 Activité de pharmacogénétique de recherche du déficit en DPD en France .....	28
Tableau 12 Détails de l'ensemble des cas graves.....	30
Tableau 13 Tableau des effets indésirables par SOC pour l'ensemble des cas graves.....	33
Tableau 14 Détails des cas graves avec recherche de déficit en DPD .....	35
Tableau 15 Protocoles de chimiothérapie pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD.....	35
Tableau 16 Indications des traitements par fluoropyrimidine pour les cas avec recherche de déficit en DPD .....	36
Tableau 17 Modalités de la recherche du déficit en DPD .....	37
Tableau 18 Gravité des cas en fonction de la temporalité de la recherche du déficit en DPD .....	38
Tableau 19 Critères de gravité en fonction déficit en DPD .....	38
Tableau 20 Tableau des effets indésirables par SOC pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD .....	39

## RESUME

### **1- Introduction**

Le 5-Fluorouracile (5-FU) et sa prodrogue la capécitabine sont des fluoropyrimidines, largement utilisés dans de nombreux types de cancer. Le nombre de patients traités en France par une fluoropyrimidine est estimé à environ 80 000 par an. La prévention des effets indésirables en lien avec une toxicité sévère des fluoropyrimidines passe essentiellement par le dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD. Le RNPGx associé au GPCO Unicancer ont publié des recommandations sur le dépistage du déficit en DPD en février 2018, qui ont été précisées par l'INCa et la HAS en décembre 2018 avec le dosage de l'uracilémié. Ainsi, les patients ayant un déficit complet en DPD ne devraient plus recevoir de 5-FU ou capécitabine.

Dans ce contexte, le rapport intermédiaire de cette enquête a établi un état des lieux sur les toxicités graves aux fluoropyrimidines en lien avec un déficit en DPD sur les 5 ans précédents ces recommandations. Le présent rapport a pour objectif d'évaluer l'impact de ces recommandations sur la survenue des cas graves.

### **2- Méthodes**

Les données analysées sont, sur la période définie par l'enquête, (i) l'ensemble des cas graves issus de la BNPV (analyse macroscopique), (ii) les cas graves de toxicités issus de la BNPV ou notifiés au laboratoire où une recherche de déficit en DPD est mentionnée (analyse ciblée). Le nombre d'ATU de Vistogard®, antidote des fluoropyrimidines, octroyée par l'ANSM est également analysé ainsi que l'évolution du nombre de tests de recherche du déficit en DPD réalisés en France. Cette enquête comporte ainsi trois périodes : janvier 2013 – février 2018 (période I) et mars 2018 – février 2019 (période II) puis mars 2019 – décembre 2019 (période III). Le présent rapport couvre les période II et III.

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

Alors que sur les 12 mois précédents février 2018 (date de la publication des recommandations du RNPGx - GPCO Unicancer), entre 6000 à 7000 patients ayant reçu une fluoropyrimidine en France ont eu une recherche de déficit en DPD, on estime qu'en 2019 c'est environ 10 fois plus, avec entre 4000 et 6000 tests réalisés mensuellement. Le test majoritaire semble bien être le phénotypage pré-thérapeutique.

Sur la période mars 2018-décembre 2019, ce sont 539 cas graves qui ont été notifiés, incluant 62 décès, soit une stabilité par rapport à avant 2017. Pour ces cas graves, 89 (16,5%) mentionnaient la recherche d'un déficit en DPD, le test majoritairement effectué étant le phénotypage. Bien que ce taux reste relativement bas, il est cependant en nette augmentation (16,5 % vs 5,4% sur 2013-2017), en lien avec les différentes communications et recommandations sur le sujet. Sur ces 89 cas notifiés entre mars 2018 et décembre 2019, parmi les 9 cas de décès, il y avait 5 patients porteurs d'un déficit (partiel) en DPD, 2 patients chez qui un déficit en DPD ne pouvait être exclu et un patient avec une mutation homozygote sur UGT1A1 et traité par FOLFIRINOX. Par ailleurs, sur 2019, à l'exception de deux cas en lien avec des circonstances particulières (urgence thérapeutique et demande expresse de la patiente), il n'y a pas de cas notifié de décès ou MEJPV chez des patients n'ayant pas été dépisté. Au total, alors qu'il y avait une association significative entre la notification d'un décès toxique et la présence d'un déficit (complet ou partiel) en DPD sur la période 2013-février 2018 (OR 23,3 [IC 95% 3,4-257,7]), cette association n'est plus significative sur la période mars 2018- décembre 2019 (OR 3,1 [IC 95% 0,8-10,7]).

Concernant la flucytosine, sur les 10 cas graves notifiés sur mars 2018-décembre 2019, aucun ne mentionne la recherche d'un déficit en DPD.

### **4- Conclusions et propositions**

La seconde partie de cette enquête montre que les tests de dépistage du déficit en DPD ont été mis en place sur l'ensemble du territoire avec une montée en charge importante. Concernant le nombre de cas graves et de décès sur 2018-2019, il y a une stabilité par rapport aux années antérieures à 2017. On ne retrouve plus cependant d'association statistiquement significative entre la présence d'un déficit en DPD et la notification d'un décès toxique, possiblement en lien avec une notification plus importante des cas des décès. Il est enfin notable que sur 2019, il n'y a pas de cas notifié de décès ou MEJPV chez des patients n'ayant pas eu de dépistage de déficit en DPD, à l'exception de deux cas en lien avec des circonstances particulières.

Ces données sont globalement en faveur d'une application des recommandations de dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD pour le 5-FU et la capécitabine. Les CPD mises en place en 2019 par

l'ANSM sont un élément important du dispositif de réduction des risques en lien avec un déficit en DPD, dont le respect devrait être un point d'attention, notamment pour la capécitabine. L'année 2019 étant une année de mise en place de ce dépistage, il n'est cependant pas encore possible d'évaluer l'impact sur la survenue des cas graves. Il est proposé une poursuite de l'enquête pour une année (jusqu'au 31/12/2020) afin d'estimer l'impact des recommandations sur la survenue des cas en lien avec les toxicités graves des fluoropyrimidines.

## LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracile  
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 dispensation  
CTPV : Comité technique de pharmacovigilance  
DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase  
FOLFIRI : fluorouracile, irinotecan  
FOLFIRINOX : fluorouracile, irinotecan, oxaliplatine  
FOLFOX : fluorouracile, oxaliplatine  
GPCO : Groupe de pharmacologie clinique oncologique  
HAS : Haute autorité de santé  
INCa : Institut national du cancer  
RNPGx : réseau national de pharmacogénétique  
SMR : Service médical rendu  
SOC : *System organ class*

## I/ Introduction

	FLUOROURACILE	CAPECITABINE
<b>Nom commercial</b>	FLUOROURACILE ACCORD® FLUOROURACILE EBEWE® FLUOROURACILE PFIZER® FLUOROURACILE TEVA®	CAPECITABINE ACCORD® CAPECITABINE ARROW® CAPECITABINE BIOGARAN® CAPECITABINE CRISTERS® CAPECITABINE EG® CAPECITABINE MYLAN® CAPECITABINE SANDOZ® CAPECITABINE TEVA® CAPECITABINE ZENTIVA® XELODA®
<b>DCI</b>	FLUOROURACILE	CAPECITABINE
<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>	<p><b>Liste I</b></p> <p><b>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</b></p> <p>Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale</p>	<p><b>Liste I</b></p> <p><b>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</b></p> <p>Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale</p>

	<b>Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD</b>	<b>Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD</b>
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>	Nationale (ACCORD, EBEWE, PFIZER, TEVA)	Centralisée (ACCORD, ROCHE, TEVA)  Décentralisée (ARROW, CRISTERS, EG, MYLAN, NOVARTIS, SANOFI)  Nationale (BIOGARAN)
<b>PSUR : EURD list,<sup>1</sup> (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission</b>	Oui, existence d'un PSUSA pour le 5-fluorouracile (IV) - pays rapporteur : Allemagne - prochaine DLP : 16/12/2020 - fréquence : 3 ans	Oui, existence d'un PSUSA pour la capécitabine. - pays rapporteur : Allemagne - DLP : 29/04/2018 - fréquence : 3 ans
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	- FLUOROURACILE ACCORD® : Accord Healthcare France SAS - FLUOROURACILE EBEWE® : Sandoz - FLUOROURACILE PFIZER® : Pfizer Holding France - FLUOROURACILE TEVA® : Teva Santé	- CAPECITABINE ACCORD® : Accord Healthcare Limited - CAPECITABINE ARROW® : Arrow Génériques - CAPECITABINE BIOGARAN® : Biogaran - CAPECITABINE CRISTERS® : Cristers - CAPECITABINE EG® : EG LABO - Laboratoires EuroGenerics - CAPECITABINE MYLAN® : Mylan SAS - CAPECITABINE SANDOZ® : Sandoz - CAPECITABINE TEVA® : Teva BV - CAPECITABINE ZENTIVA® : Sanofi - XELODA® : ROCHE REGISTRATION GMBH
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	FLUOROURACILE ACCORD® : 04/05/2009 FLUOROURACILE EBEWE® : 02/10/2009 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 MYLAN® : 06/09/2013 CAPECITABINE SANDOZ® : 28/08/2013 CAPECITABINE TEVA® : 20/04/2012 CAPECITABINE ZENTIVA® XELODA® : 02/02/2001

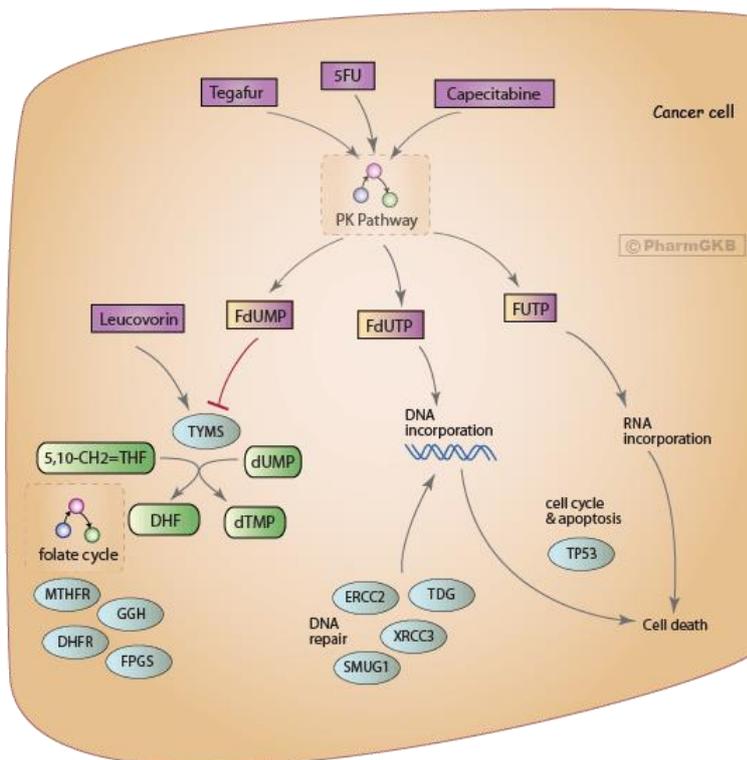
<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910)

<p><b>Date de commercialisation en France</b></p>	<p>FLUOROURACILE ACCORD® : 07/04/2010  FLUOROURACILE EBEWE® : 10/03/2009  FLUOROURACILE PFIZER® : 23/12/2015  FLUOROURACILE TEVA® :</p>	<p>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 MYLAN® : 06/01/2014  CAPECITABINE SANDOZ® : 25/06/2014  CAPECITABINE TEVA® : 04/12/2013  CAPECITABINE ZENTIVA®  XELODA® : 03/10/2005</p>
<p><b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b></p>	<p>France</p>	<p>XELODA® : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Rép. Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Suisse</p>
<p><b>SMR/ASMR</b></p>	<p>SMR (11/04/2012, FLUOROURACILE ACCORD) : IMPORTANT   ASMR (11/04/2012, FLUOROURACILE ACCORD) : V (INEXISTANT)</p>	<p>SMR (03/10/2018, XELODA, Renouvellement d'inscription) : IMPORTANT   ASMR (08/07/2009, XELODA, Extension d'indication) : V (INEXISTANT)</p>

## 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).



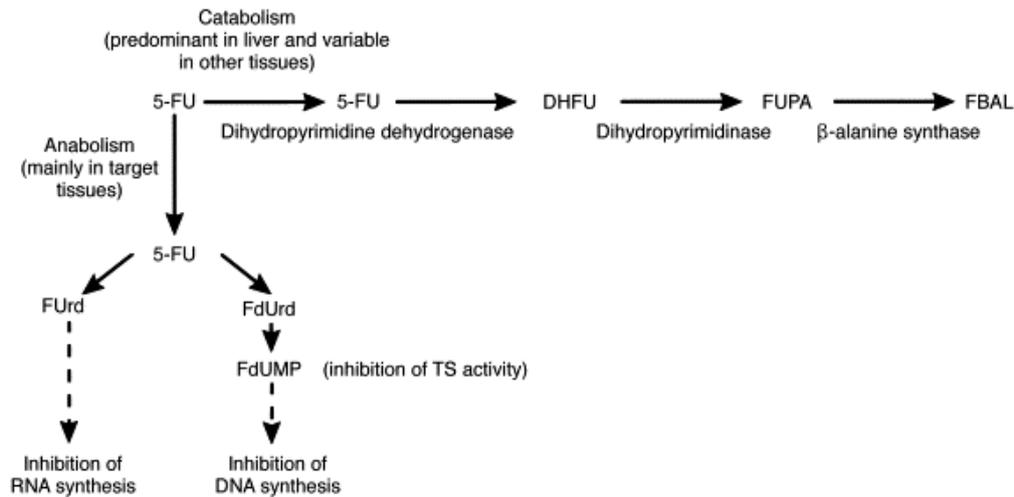
**Figure 1 Pharmacodynamie des fluoropyrimidines**

(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 en 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.

#### **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 entrent 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 EBWE®**

L'avis de la Commission de Transparence de la HAS du 04/11/2009 a conclu que le SMR du FLUOROURACILE EBWE était important.

##### **c) FLUOROURACILE TEVA®**

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

##### **d) FLUOROURACILE PFIZER®**

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

#### **e) 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/Contexte/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 entre 80 et 400 patients traités chaque année en France), les déficits partiels sont retrouvés chez 3 à 8 %, voire 15 % selon certaines études de la population générale, ce qui représenterait entre 2400 et 12 000 patients traités chaque année en France [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/Contexte**

##### **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 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 ».

- Au niveau européen, dans le cadre de la réévaluation du dernier PSUR du 5-FU, le PRAC a proposé en juillet 2017 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
- Enfin, dans le contexte d'un PHRC Cancer (FU-SAFE), qui propose de réaliser une méta-analyse sur données individuelles sur les toxicités des fluoropyrimidines en lien avec le déficit en DPD, 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-Unicancer</b> <b>RNPGx</b> 2018 [8]	<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-Unicancer 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 - Unicancer 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, l'ANSM a publié sur son internet un point d'information annonçant une modification 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 (<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>).

## 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></p> <p>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 fluropyrimidines 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></p> <p>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 fluropyrimidines 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.

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 a été établi et présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance le 29/01/2019.

## **B. Objectifs**

### **1. Objectif principal**

L'objectif principal de cette enquête est, dans le cadre d'une surveillance renforcée des fluoropyrimidines, d'évaluer l'évolution des cas de toxicités graves liées au déficit en DPD par rapport à la publication des recommandations de février 2018. Elle s'inscrit en complément des différents travaux de pharmacovigilance réalisés sur le sujet. Elle s'inscrit dans la continuité des recommandations du RNPGx-GPCO Unicancer publiées le 24 février 2018 recommandant la réalisation des tests de dépistage du déficit en DPD et de leur relai par l'ANSM dans un Point d'Information le 28 février 2018. Le rapport intermédiaire, présenté en Comité Technique de Pharmacovigilance le 29/01/2019 a permis d'établir un état des lieux des données de pharmacovigilance sur les toxicités graves aux fluoropyrimidines en lien avec un déficit en DPD avant les recommandations de février 2018.

La seconde partie de cette enquête a pour objectif d'évaluer l'impact des recommandations de février 2018, puis ultérieurement de celles de l'INCa/HAS de décembre 2018 sur l'évolution des cas de toxicités graves aux fluoropyrimidines en lien avec un 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 réalisant ces tests.

### **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) Analyse des cas graves de toxicité en lien avec un déficit en DPD notifiés aux laboratoires pharmaceutiques selon la méthodologie définie.
- 3) Analyse des données de pharmacovigilance issues de la revue de la littérature sur la période définie par l'enquête.
- 4) 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 deux périodes initialement identifiées, et une troisième décidée à l'issue de la présentation du 29/01/2019 :

- **Période 1**: du 01/01/2013 au 28/02/2018 (rapport intermédiaire) ;
- **Période 2** : du 01/03/2018 au 28/02/2019 (rapport présent) ;
- **Période 3** : du 01/03/2019 31/12/2019, soit jusqu'à un an après la publication des recommandations de l'INCa/HAS (rapport présent).

Les données utilisées incluent les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), les cas transmis par les laboratoires commercialisant le 5-FU ou la capécitabine, les cas provenant de la littérature (pour la période 2013 – février 2018 uniquement). Certaines données ont également été extraites du Point de Pharmacovigilance réalisé par le CRPV d'Angers et présenté en CTPV le 18/03/2013.

Par ailleurs, un expert ponctuel avait été saisi pour identifier les molécules qui se métabolisaient en 5-fluorouracile et qui auraient un potentiel risque de toxicité important lors d'un déficit en DPD (notamment en fonction de la métabolisation et de la dose d'exposition, de la variabilité interindividuelle). Il a ainsi été identifiée que le métabolisme de la flucytosine (ANCOTIL®) pouvait potentiellement être impactée par le déficit en DPD. Les données de pharmacovigilance pour ce médicament seront également analysées dans ce rapport.

Tests statistiques : non paramétriques

### **A. Données des laboratoires (fournies et utilisées)**

Les différents titulaires d'AMM de 5-FU et de capécitabine ont été sollicités en date du 3 août 2018 puis en date du 11 mars 2019. Ils ont transmis :

- Un rapport de synthèse et un récapitulatif sous forme de line-listing au format Excel des cas d'effets indésirables graves français avec une notion de recherche de déficit en DPD (que le test soit positif ou négatif), ainsi que les fiches CIOMS correspondantes. Tous les laboratoires ont fourni les données sous format papier et électronique, excepté le Laboratoire Servier qui n'a pas fourni de version électronique ;
- Les cas issus de la veille bibliographique
- Les données annuelles des ventes nationales sur la période considérée et une estimation des données d'exposition en France correspondante ;
- Une revue des données de sécurité pertinentes issues de la veille de la littérature nationale et internationale.

Le titulaire d'AMM de la flucytosine n'a pas été sollicité, ce médicament ayant été inclus secondairement dans cette enquête.

### **B. Méthodologie de recherche dans la BNPV**

L'ANSM a effectué deux requêtes dans la BNPV pour le 5-FU, la capécitabine et la flucytosine : une requête large pour une analyse macroscopique des cas graves, et une requête ciblant les cas où une recherche de déficit en DPD est mentionnée.

#### **Requête 1 : analyse macroscopique**

*Critères de la requête :*

- Origine des cas : CRPV
- Version : dernière version approuvée
- Critère de date : Date de notification initiale entre le 01/03/2018 et le 31/12/2019
- Critère de gravité : cas graves

- Substances : %fluorouracil% OU %cap%citabine% OU flucytosine
- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Effets : tous les effets indésirables

## **Requête 2 : analyse ciblée sur les cas avec recherche du déficit en DPD**

*Critères de la requête :*

- Origine des cas : CRPV
- Version : dernière version approuvée
- Critère de date : Date de notification initiale entre le 01/03/2018 et le 31/12/2019
- Critère de gravité : cas graves
- Substances : %fluorouracil% OU %cap%citabine% OU flucytosine
- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction
- Effets : tous les effets indésirables
- Narratif comportant le terme « %DPD% » ou « %hydro%pyrimidine%d%shydrog%nase% » ou « %pyrimidine% » ou « g%notyp% » ou « ph%notyp% »

Une recherche de doublons a également été effectuée par le CRPV rapporteur entre les cas transmis par le laboratoire et ceux retrouvés dans la BNPV.

### **C. Critères de sélection des cas BNPV et des cas transmis par les laboratoires**

#### **1. Cas BNPV**

Les cas CRPV pour lesquels soit il n'y a pas eu de recherche de déficit en DPD, soit les résultats de la recherche ne sont pas connus ou n'ont pas pu être obtenus après retour auprès des CRPV concernés, ont été exclus de l'analyse après lecture attentive de la fiche dense (soit 9 cas). A noter parmi ces cas exclus qu'il n'y a pas de cas postérieur à décembre 2018 (recommandations de l'INCa/HAS), hormis un cas survenu au Luxembourg où ces recommandations ne sont pas applicables :

- Résultat recherche de déficit en DPD non disponible (cas survenu en février 2018)
- Réalisation du test de recherche de déficit en DPD non connue (cas survenu en nov. 2018)
- Recherche de déficit en DPD non effectuée (déclaration patiente)
- Recherche de déficit en DPD non effectuée (cas Luxembourgeois)
- Recherche de déficit en DPD non effectuée (cas survenu en juillet 2018)
- Recherche de déficit en DPD non effectuée (cas survenu en février 2018)
- Recherche de déficit en DPD non effectuée (cas survenu en février 2018)
- Recherche de déficit en DPD non effectuée (cas survenu en 2010)
- Recherche de déficit en DPD non effectuée (cas survenu en janvier 2018)

Les cas CRPV qui ne sont pas en lien avec les effets cytotoxiques 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 après lecture attentive de la fiche dense (soit un total de 12 cas) :

- Thrombose veineuse cérébrale à 8 mois après le début du 5-FU ; imputabilité douteuse
- Fibrose pulmonaire, diagnostic possible aspergillose
- Réaction lors de la perfusion de 5-FU, possible réaction anaphylactique
- Erreur médicamenteuse sans effet indésirable
- Tableau occlusif sur morphiniques ; imputabilité 5-FU non retenue
- Neuropathie périphérique sous oxaliplatine ; imputabilité 5-FU non retenue
- Arrêt cardio-respiratoire d'origine inconnue à J3 du début de perfusion de 5-FU (dans un contexte de progression cancer ORL)
- Leucémie aiguë myéloblastique secondaire à FOLFOX
- Leucémie aiguë myéloblastique secondaire à FOLFOX
- Colite microscopique collagène ; imputabilité 5-FU non retenue
- Leucémie aiguë myéloïde
- Pneumopathie interstitielle diffuse après la 12e cure de 5-FU

Les cas CRPV qui correspondaient à des cas multiples pour un même patient ont également été exclus (soit un total de 3 cas) :

Même patient que	déjà inclus
Même patient que	déjà inclus
Même patient que	déjà inclus

## 2. Cas transmis par les laboratoires

Laboratoires	Cas laboratoire reçus	dont issus de notification spontanée	dont issus de littérature (exclus)	dont doublons BNPV (exclus)	Cas laboratoire retenus
ACCORD	4	-	1	3	0
ARROW	4	-	3	1	0
BIOGARAN SERVIER	1	-	1	-	0
CRISTERS	0	-	-	-	0
EG	1	-	1	-	0
KRKA	0	-	-	-	0
MEDAC	0	-	-	-	0
MYLAN	1	-	1	-	0
PFIZER	7	-	7	3	0
ROCHE	4	-	3	1	0
SANDOZ NOVARTIS EBEWE	3	-	3	-	0
TEVA	7	-	4	3	0
ZENTIVA SANOFI-AVENTIS	0	-	-	-	0
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>0</b>	<b>24</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
Dont doublons transmis par plusieurs laboratoires	16	-	14	2	16
<b>Dont cas uniques</b>	<b>17</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>0</b>

**Tableau 6 Détails des cas transmis par les laboratoires**

Sur l'ensemble des 32 cas transmis par les 13 laboratoires, 10 cas correspondent à des doublons de cas provenant de la BNPV et 24 cas (correspondant à 17 cas uniques, le reste étant des doublons transmis par plusieurs laboratoires) proviennent de la littérature.

Les 9 cas uniques issus de la littérature correspondent à 7 publications scientifiques (Cordier P et al. Cancer Chemother Pharmacol 2011 ; Garcia-Gonzales XI et al. Cancer Manag Res 2018 ; Gbeto cc et al, Pharmacogenomics 2019 ; Lamoureux A et al. abstract Revue Med Int ; Launay L. M et al. Clin Cancer drug. 2017 ; Monribot A et al. Europ J Oncol Pharmacy 2018 ; Wicker C. et al. J Inherited Metabol Diseases 2018) et un article dans le Nouvel Obs en 2019. Ces cas n'ont pas été inclus dans l'analyse, étant donné le biais important de publication des case reports. En effet, un déficit en DPD a été presque exclusivement retrouvé dans l'analyse de la période 1, par comparaison aux cas provenant de la notification spontanée.

Au total, aucun cas transmis par les laboratoires n'est issu de la notification spontanée et n'a été inclus dans ce rapport.

### **D. Méthodologie de recherche bibliographique**

Les laboratoires ont des revues bibliographiques sur le fluorouracile et la DPD.

**E. Autres**

Certains laboratoires ont également transmis de manière hétérogène :

- les variations de sécurité soumises durant la période considérée;
- la dernière version du rapport périodique de Pharmacovigilance (PSUR) et du Plan de Gestion des Risques (PGR) ;

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

L'ANSM a transmis les chiffres de vente d'EFUDIX® (5-fluorouracile 5% en crème) uniquement pour la période 2013-2017.

**F. Données de l'activité de pharmacogénétique relative à la DPD**

Les données d'activité du réseau national de pharmacogénétique hospitalier (RNPGx) ont été recueillies, en termes de phénotypage et de génotypage de la DPD.

## V/ Résultats

### A. Chiffres de vente (France)

#### 1. 5-Fluorouracile et capécitabine

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL CUMUL
ACCORD								
PFIZER								
TEVA		-	-					
SANDOZ						-	-	
<b>TOTAL/AN</b>	<b>2 034 540</b>	<b>2 292 418</b>	<b>2 450 368</b>	<b>2 364 753</b>	<b>2 275 645</b>	<b>1 925 391</b>	<b>1 891 771</b>	<b>15 086 857</b>

**Tableau 7 Volume des ventes de 5-FU en grammes par laboratoire et par an**

Le laboratoire Sandoz a fourni son volume des ventes globales uniquement pour 2013-2017 et non le détail par année.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL CUMUL
ACCORD								
ARROW								
BIOGARAN								
CRISTERS								
EG								
MYLAN	-							
SANOFI								
TEVA								
ROCHE								
SANDOZ								
<b>TOTAL/AN</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>5 543 176</b>	<b>5 725 413</b>	<b>40 882 357</b>

**Tableau 8 Volume des ventes de capécitabine en grammes par laboratoire et par an**

Les laboratoires Cristers, Sanofi, Roche et Sandoz ont fourni leur volume des ventes globales uniquement pour 2013-2017 et non le détail par année. Le volume de vente annuel n'a pas pu être précisément estimé sur 2013-2017.

Les ventes de 5-FU, après avoir été globalement stables entre 2013 et 2017 (Tableau 7), diminuent sur 2018 et 2019.

Concernant la capécitabine, étant donné les données de ventes en cumul transmises par certains laboratoires, notamment Roche qui est majoritaire, il n'est pas possible d'estimer l'évolution des ventes de capécitabine sur la période 2013-2017. Il semble cependant qu'il y ait une tendance à une augmentation entre 2013 et 2017 et une stabilisation sur 2018 et 2019 (Tableau 8).

Par ailleurs, étant donné la grande hétérogénéité dans les protocoles de chimiothérapie, l'estimation du nombre de patients exposés n'a pu être réalisée dans cette enquête. Cependant, le rapport de l'INCa récemment publié [12] et les données sur registre obtenues en région Poitou-Charentes (axe 2 du PHRC FU-SAFE), montrent qu'il y a environ 80 000 patients qui sont chaque année traités en France par une fluoropyrimidine.

#### 2. Antidote : uridine triacétate (VISTOGARD®)

L'antidote de l'intoxication au 5-FU est l'uridine triacétate (VISTOGARD®) qui dispose du statut d'ATU nominative. Les contraintes logistiques pour obtenir le produit sont importantes (pas de médicament disponible en Europe mais stock aux USA, pas de représentant du laboratoire présent sur le sol européen et commande à envoyer directement aux USA pour obtenir le produit). Ces ATU octroyées

par l'ANSM ne permettent pas de présager de la commande et l'administration effective de l'antidote chez les patients concernés.

Le nombre d'ATU nominatives délivrées en France a été obtenu via la base e-Saturne de l'ANSM. Entre 2013 et 2017, un total de 20 ATU a été octroyé par l'ANSM, puis 6 et 3 en 2018 et 2019, respectivement (Tableau 9). Au vu du faible effectif, il est difficile de dégager une tendance entre la période 2013-2017 et les années suivantes.

Au sein des cas de la BNPV, seuls deux cas mentionnent la notion d'une demande ou administration du Vistogard®.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL CUMUL
<b>Nombre d'ATU de VISTOGARD® octroyées</b>								

**Tableau 9 Nombre d'ATU de Vistogard® octroyées en France**

### 3. 5-Fluorouracile en crème (EFUDIX®)

Le 5-FU en crème à 5% est commercialisé sous le nom d'EFUDIX® depuis 1978. Les indications actuelles sont les kératoses pré-épithéliomateuses, la maladie de Bowen (érythroplasie de Queyrat) lorsque la chirurgie est impossible, et les condylomes génitaux.

Selon le rapport de l'expert ponctuel, il n'existe pas de donnée directe en lien avec le déficit en DPD mais le risque de toxicité chez les déficitaires DPD semble quasi nul au regard de l'exposition systémique attendue.

Le volume des ventes d'EFUDIX® en France est stable sur la période 2013-2017 (Tableau 10). Les données de ventes sur 2018-2019 n'ont pas été transmises.

	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL CUMUL
<b>EFUDIX®</b>						

**Tableau 10 Volume des ventes d'Efudix® par gramme de crème (5% de fluorouracile)**

### 4. Flucytosine (ANCOTIL®)

Le laboratoire titulaire de l'AMM d'ANCOTIL® n'ayant pas été sollicité, nous ne disposons pas des données de vente pour ce médicament, secondairement inclus dans cette enquête.

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

L'activité de pharmacogénétique en termes de phénotypage et/ou de génotypage de la DPD a été recueillie auprès des 22 laboratoires exerçant cette activité en France fin 2019, comparativement à 17 laboratoires sur la période 1. Dans la plupart des centres le génotypage et le phénotypage (si présence des deux échantillons analysables), étaient effectués en parallèle pour la recherche du déficit en DPD pour un patient donné. Sur ces périodes 2 et 3, le test préférentiellement effectué est le phénotypage, conformément aux recommandations de l'Inca/HAS.

Les données recueillies ne permettent pas de savoir si les tests sont réalisés avant ou après le traitement par fluoropyrimidine.

Alors que sur les 12 mois précédents la publication des recommandations du RNPgX-GPCO Unicancer de février 2018, entre 6 000 et 7 000 patients avaient eu une recherche de déficit en DPD au niveau national, c'est le cas pour environ 18 000 patients sur les 12 mois suivants jusqu'en février 2019. Par la suite, sur les 6 mois ultérieurs (jusqu'en août 2019), ce sont plus de 29 000 patients qui ont eu une recherche de déficit en DPD (Tableau 11). Ainsi, on peut estimer que sur une période de 12 mois, environ 60 000 patients ont eu une recherche de déficit en DPD soit 10 fois plus qu'avant les recommandations de février 2018. Il y a ainsi sur 2019 entre 4000 et 6000 phénotypages réalisés chaque mois, en France. C'est le phénotypage qui est le test très préférentiellement utilisé (sans précisions sur le type de phénotypage) par rapport au génotypage, conformément aux recommandations de l'INCa/HAS (Figure 3).

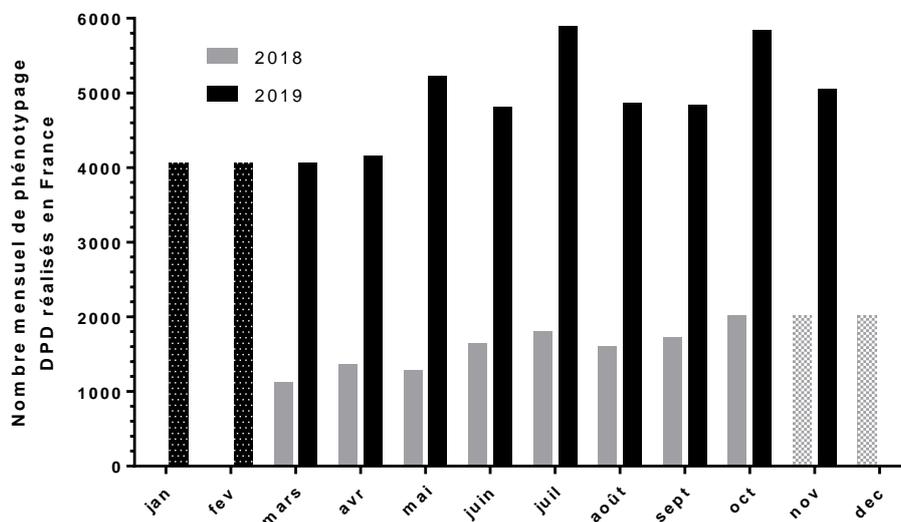
A noter que le chiffre de 80.000 patients traités par an en France par une fluoropyrimidine ne correspondant pas au nombre incident de nouveaux patients et qu'il n'est pas possible d'extrapoler à partir de ces données sur le taux de réalisation de dépistage du déficit en DPD chez les patients débutant un traitement par une fluoropyrimidine.

	Période 1 du 01/03/2017 au 28/02/2018 12 mois		Période 2 du 01/03/2018 au 28/02/2019 12 mois		du 01/03/2019 au 31/08/2019 6 mois	
	Phéno.	Géno.	Phéno.	Géno.	Phéno.	Géno.
	Angers (Institut Cancérologie Ouest)	1625	1625	2875	2805	1447
Besançon (CHU)	43	26	561	-	1211	-
Dijon (CGFL)	-	210	464	-	122	-
Grenoble (CHU)	-	17	103	608	536	228
Limoges	87	80	358	328	360	61
Lille (CHU)	1148	1272	2500	2251	1997	710
Lyon (CHU)	-	48	-	816	693	198
Lyon (Eurofins Biomnis)	2178	2178	1122	568	8240	2335
Marseille (CHU la Timone)	453	3	2522	373	1612	85
Nice (Centre A. Lacassagne)	111	5	268	-	199	-
Nîmes (CHU)	-	80	13	267	323	73
Paris (CHU HEGP)	784	737	4248	3560	2665	526
Paris Kremlin-Bicêtre (CHU Bicêtre)	-	45	-	-	-	-
Paris Saint-Mandé (HIA Bégin)	20	64	20	64	75	84
Paris (Institut Curie)	-	-	-	-	207	-
Paris (Cerba)	-	-	1005	195	7043	616
Poitiers (CHU)	-	-	-	399	0	220
Rennes (CHU)	-	-	-	-	209	87
Rouen (CHU)	-	7	28	131	173	88
Saint-Etienne (CHU)	-	-	-	-	117	-
Toulouse (Institut C. Regaud)	213	45	1695	305	1496	143
Tours (CHU)	-	78	324	471	304	141
<b>TOTAL</b>	<b>6662</b>	<b>6520</b>	<b>18106</b>	<b>13141</b>	<b>29029</b>	<b>6982</b>

**Tableau 11** Activité de pharmacogénétique de recherche du déficit en DPD en France

Cette enquête s'intéresse à la période jusqu'au 31 décembre 2019. Cependant, les données recueillies auprès du Réseau National de Pharmacogénétique ne sont pas disponibles pour l'ensemble des centres jusqu'à cette date. Par souci d'analyse et

de comparaison avec les périodes précédentes, les données présentées concernant la réalisation des tests de recherche du déficit en DPD vont jusqu'au 31 août 2019. Etant donné le nombre de laboratoires impliqués et la mise en place de cette activité dans plusieurs laboratoires, ces données ne sont pas complètement exhaustives.



**Figure 3 Nombre mensuel de phénotypage DPD réalisés en France sur 2018 et 2019**

Le recueil du nombre de test réalisés débute en mars 2018 à l'issue de la publication des recommandations du RNPx – GPCO Unicancer. A noter que dans les données mensuelles sur novembre et décembre 2018, et sur janvier et février 2019 n'ont pas été recueillies du fait de la méthodologie initiale de l'enquête définie en mars 2018 ; elles ont respectivement été estimées à partir des données d'octobre 2018 et de mars 2019.

**C. Données en France : analyse MACROSCOPIQUE**

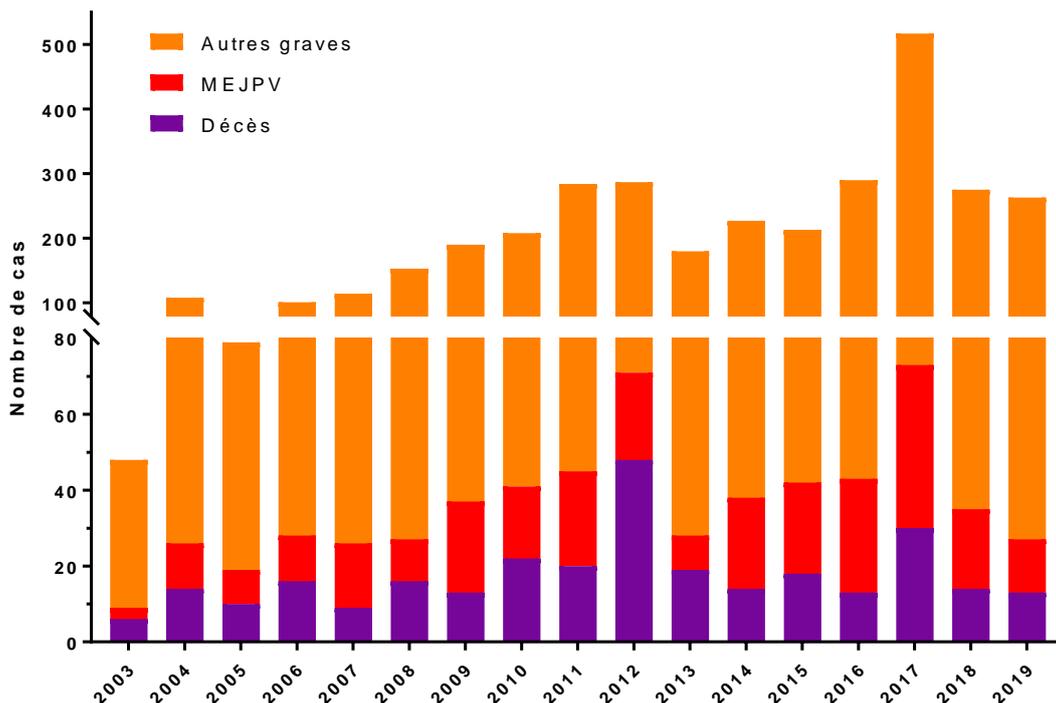
1. Cas GRAVES notifiés sur la période du 01/01/2013 au 28/02/2018 et du 01/03/2018 au 31/12/2019.

Cette analyse macroscopique comporte uniquement des cas provenant des CRPV (cf. IV. Méthodes).

	Période 1 2013/01 – 2018/02 (précédent rapport)		Périodes 2 – 3 2018/03 – 2019/12		
	CRPV		CRPV		
Nombre de cas	1505		539		
~ FLUOROURACILE inj.	1211	80,4%	420	77,9%	
~ CAPECITABINE per os	277	18,4%	115	21,3%	
~ FLUOROURACILE inj et CAPECITABINE per os	15	1,0%	3	0,6%	
~ FLUOROURACILE crème (EFUDIX®)	2	0,1%	1	0,2%	
Nombre de doublons	-		-	-	
Nombre de cas exclus de l'analyse (cas EFUDIX®)	2	0,1%	1	0,2%	
<b>Nombre de cas analysés</b>	<b>1503</b>	<b>-</b>	<b>538</b>	<b>-</b>	
Source					
~ professionnels de santé	1493	99,3%	519	96,5%	
~ patients	10	0,7%	19	3,5%	
Gravité					
~ décès	103	6,9%	27	5,0%	
~ mise en jeu pronostic vital	135	9,0%	35	6,5%	
~ hospitalisation	808	53,8%	347	64,6%	
~ autre situation	426	28,3%	124	23,0%	
~ incapacité	30	2,0%	5	0,9%	
~ anomalie congénitale	1	0,1%	0	0,0%	
Patient					
~ Age moyen ± écart type	63,1 ± 11,8 dont 5 < 18 ans		65,1 ± 11,2 dont 1 < 18 ans		
~ Sexe	Masculin	720	47,9%	261	48,5%
	Féminin	775	51,6%	277	51,5%
	Inconnu	8	0,5%	-	-

**Tableau 12 Détails de l'ensemble des cas graves**

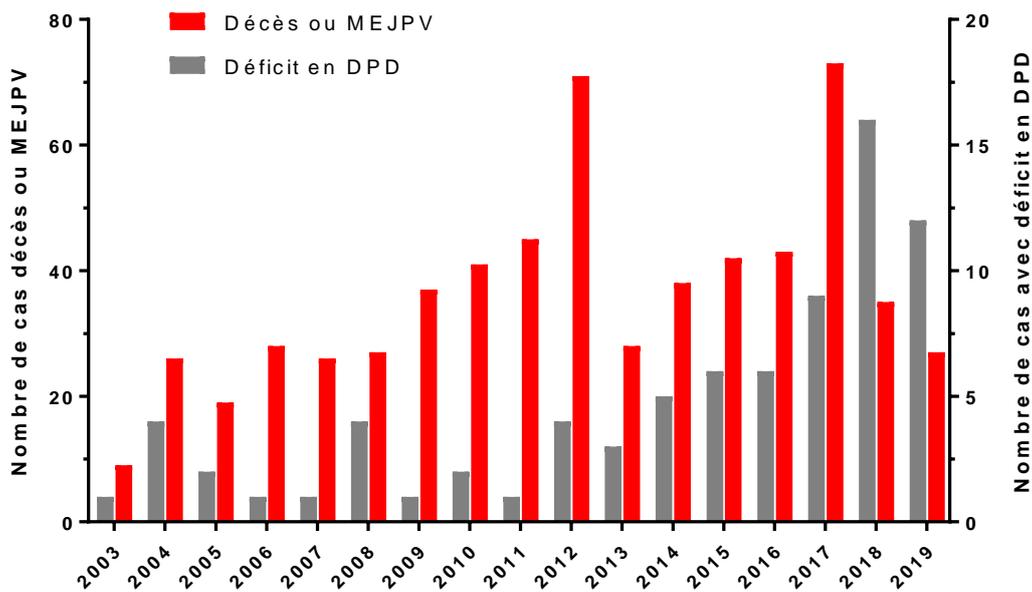
Au total, 538 cas graves (275 en 2018 et 263 en 2019) provenant des CRPV sont inclus dans cette analyse macroscopique pour les périodes 2 et 3, correspondant à 1194 effets indésirables. Un cas notifié avec EFUDIX® a été exclu de cette analyse macroscopique et est analysé de manière séparée dans cette enquête en raison de la forme topique de ce produit (cf. paragraphe V. E.).



**Figure 4 Evolution du nombre de cas avec le 5-fluorouracile ou la capécitabine en fonction de la gravité entre 2003 et 2019**

A noter qu'il existe en 2012 un cluster provenant du CRPV Marseille : 21 cas de leucémie secondaire à un traitement contenant du 5-fluorouracile, d'évolution fatale.

Il existe une augmentation lente et progressive du nombre de cas graves notifiés depuis 2003 avec un pic en 2017 (+44% d'augmentation par rapport à 2016) (Figure 4). Le nombre de cas graves en 2018 et 2019 est stable et revenu à un niveau antérieur à 2017, incluant une stabilisation du nombre de décès rapporté (14 en 2018 et 13 en 2019) et une tendance à la baisse pour les cas avec mise en jeu du pronostic vital (MEJPV).



**Figure 5 Evolution du nombre de cas décès ou de mise en jeu du pronostic vital (MEJPV) avec le 5-fluorouracile ou la capécitabine, et du nombre de cas avec un déficit en DPD entre 2003 et 2017**

A noter qu'il existe en 2012 un cluster provenant du CRPV Marseille : 21 cas de leucémie secondaire à un traitement contenant du 5-fluorouracile, d'évolution fatale.

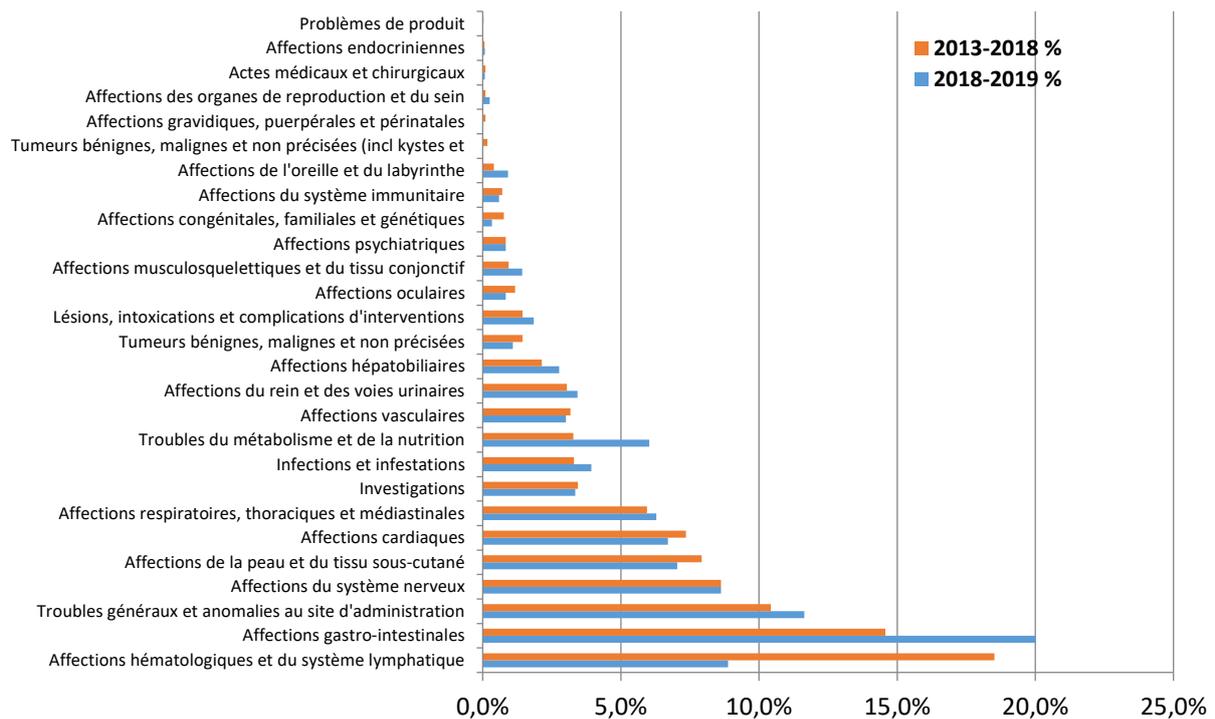
Sur la période 2013-2017, le nombre de cas de décès ou MEJPV rapportés est en augmentation avec un pic en 2017. Cette augmentation est en lien avec l'augmentation du nombre total de cas graves sur cette période (Figure 5).

Sur 2018-2019, il y a une stabilisation du nombre global de cas de décès ou MEJPV déclarés avec retour à un niveau antérieur à 2017, voire une tendance à la baisse sans qu'il y ait de recul suffisant pour l'affirmer. Cependant, alors que sur 2013-2017, on notait une corrélation entre le nombre de cas de décès ou MEJPV déclarés et le nombre de patients ayant un déficit en DPD identifié parmi les cas graves, sur 2018-2019 on observe à l'inverse une augmentation du nombre de patients ayant un déficit en DPD identifié parmi les cas graves parallèlement à cette stabilité voire diminution du nombre de cas de décès ou MEJPV déclarés.

2. Tableau général reprenant l'ensemble des effets indésirables des cas GRAVES (CRPV) sur la période du 01/01/2013 au 28/02/2018 et du 01/03/2018 au 31/12/2019

Classement par SOC	Nb. d'EI Graves	
	Période 1 2013/01 – 2018/02 (précédent rapport)	Périodes 2 – 3 2018/03 – 2019/12
Affections hématologiques et du système lymphatique	554	106
Affections gastro-intestinales	436	239
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	312	139
Affections du système nerveux	258	103
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	237	84
Affections cardiaques	220	80
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	178	75
Investigations	103	40
Infections et infestations	99	47
Troubles du métabolisme et de la nutrition	98	72
Affections vasculaires	95	36
Affections du rein et des voies urinaires	91	41
Affections hépatobiliaires	64	33
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	43	13
Lésions, intoxications et complications d'interventions	43	22
Affections oculaires	35	10
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	28	17
Affections psychiatriques	25	10
Affections congénitales, familiales et génétiques	23	4
Affections du système immunitaire	21	7
Affections de l'oreille et du labyrinthe	12	11
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	5	13
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	3	0
Affections des organes de reproduction et du sein	3	3
Actes médicaux et chirurgicaux	3	1
Affections endocriniennes	2	1
Problèmes de produit	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>2992</b>	<b>1207</b>

**Tableau 13 Tableau des effets indésirables par SOC pour l'ensemble des cas graves**



**Figure 6 Effets indésirables par SOC pour l'ensemble des cas graves**

Les effets indésirables sont exprimés en pourcentage par rapport à la période concernée

Sur la période mars 2018- décembre 2019, la répartition globale des effets indésirables rapportés est globalement similaire à celle de la période 2013- février 2018 à l'exception des effets hématologiques et gastro-intestinaux. Les effets hématologiques sont moins fréquemment rapportés sur mars 2018-2019 alors qu'à l'inverse les atteintes gastro-intestinales sont plus fréquentes. Ces deux types d'atteinte sont les principaux effets indésirables en lien avec les toxicités des fluoropyrimidines, rendant difficile l'analyse de cette évolution, et le lien avec la mise en place du dépistage.

Sur le rapport intermédiaire concernant la période 2013-février 2018, il avait été identifié deux signaux (myocardite et encéphalopathie hyperammonémique) qui depuis ont été rajoutés aux RCP des spécialités de 5-FU. La section 4.8 du RCP a d'ailleurs été intégralement revue et détaillée.

**D. Données en France : analyse ciblée sur la RECHERCHE DU DEFICIT EN DPD**

1. Cas GRAVES avec recherche de déficit en DPD notifiés sur la période du 01/03/2018 au 31/12/2019

	Laboratoire(s)	CRPV	TOTAL	
Nombre de cas	33	113	146	
Nombre de cas exclus	33	24	57	
~ doublons*	24	-	24	
~ provenant de littérature	9	-	9	
~ pas de résultat déficit DPD	-	9	9	
~ effets non lié à toxicité directe	-	12	12	
~ plusieurs cas pour un patient	-	3	3	
<b>Nombre de cas analysés</b>	<b>0</b>	<b>89</b>	<b>89</b>	
~ FLUOROURACILE inj.	-	72	72	80,9%
~ CAPECITABINE per os	-	17	17	19,1%
Source				
~ professionnels de santé	-	87	87	97,8%
~ patients	-	2	2	2,2%
Gravité				
~ décès	-	9	9	10,1%
~ mise en jeu pronostic vital	-	7	7	7,9%
~ hospitalisation ou autre	-	73	73	82,0%
Patient				
~ Age moyen ± écart type	-	63,0 ± 10,0 ans	63,0 ± 10,0 ans	
~ Sexe	Masculin	-	44	44
	Féminin	-	45	45

**Tableau 14 Détails des cas graves avec recherche de déficit en DPD**

\* incluant 14 doublons de la littérature, 10 doublons avec la BNPV (détails cf. IV.C. Critères de sélection des cas).

**a) Indications et protocoles**

Les 89 cas analysés concernent 72 cas sous 5-FU et 17 cas sous capécitabine, selon les protocoles mentionnés dans le Tableau 15

Protocole	Molécules	Nombre
FOLFOX (+/- Mab)	5-Fluorouracile, oxaliplatine	23
FOLFIRINOX	5-Fluorouracile, irinotécan, oxaliplatine	19
XELODA	Capécitabine	14
TPF	5-Fluorouracile, docétaxel, cisplatine	7
LV5FU2 - Cisplatine	5-Fluorouracile, cisplatine	6
LV5FU2 (+/- Mab)	5-Fluorouracile	5
FOLFIRI (+/- Mab)	5-Fluorouracile, irinotécan	3
XELOX (+/- Mab)	Capécitabine, oxaliplatine	3
FUMI	5-Fluorouracile, mitomycine	3
FEC	5-Fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide	2
FLOT	5-Fluorouracile, docetaxel, oxaliplatine	2
CDDP-5FU-ERBITUX	5-Fluorouracile, cisplatine, cetuximab	2
<b>TOTAL</b>		<b>89</b>

**Tableau 15 Protocoles de chimiothérapie pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD**

Mab : anticorps monoclonal ou apparenté (bevacizumab, panitumumab, bevacizumab, aflibercept, cetuximab)

On note par rapport à la période précédente 2013-2017, une nette augmentation de la part des protocoles FOLFIRINOX.

Les indications de traitement sont majoritairement les adénocarcinomes colorectaux en accord avec les protocoles employés.

Indication	Nombre
Adénocarcinome colorectal	42
Adénocarcinome pancréatique	11
Cancer ORL	8
Cancer du sein	7
Adénocarcinome gastrique	6
Carcinome épidermoïde de l'anus	4
Cholangiocarcinome	3
Tumeur neuroendocrine	2
Carcinome épidermoïde de l'œsophage	2
Carcinome digestif sans précision	2
Cancer de la prostate	1
Carcinome épidermoïde du poumon	1
<b>TOTAL</b>	<b>89</b>

**Tableau 16 Indications des traitements par fluoropyrimidine pour les cas avec recherche de déficit en DPD**

#### **b) Comparaison des cas entre l'analyse macroscopique et l'analyse ciblée sur la recherche de déficit en DPD**

Sur les 538 cas graves notifiés sur les périodes 2-3, la mention d'une recherche de déficit en DPD est présente dans uniquement 89 (16,5%) cas. Par comparaison avec la période 2013-février 2018, la recherche était mentionnée dans 81 cas sur 1503 cas graves (5,4%). Malgré une faible proportion de cas graves où la mention d'une recherche de déficit en DPD est présente, celle-ci est en forte augmentation. La recherche d'un déficit en DPD, sur la base des cas graves notifiés, est donc mentionnée plus fréquemment que par le passé, et possiblement plus fréquemment effectuée, probablement en relation avec les différentes communications sur le sujet.

L'analyse de cette proportion par médicament, permet de montrer que concernant spécifiquement la capécitabine, une recherche de DPD est mentionnée dans 17 cas sur 115 cas graves (14,8%) sur la période 2018-2019, par comparaison à 20 cas sur 277 cas graves (7,2%) sur la période 2013-février 2018. Concernant le 5-FU, la proportion de cas graves où un déficit en DPD a été recherché est de 17,0% (72 cas sur 424 cas graves) sur 2018-2019 par comparaison à 5,0% (61 cas sur 1226 cas graves) sur 2013-février 2018. La meilleure sensibilisation sur le risque en cas de déficit en DPD concerne donc aussi bien le 5-FU que sa pro-drogue la capécitabine.

Ces 89 cas où le déficit en DPD a été recherché correspondent à 9 cas de décès (vs 11 sur les 5 années précédentes), 7 cas de mise en jeu du pronostic vital (vs 7 sur les 5 années précédentes), et 73 cas d'une gravité autre (hospitalisation ou autre situation médicale) (vs 63 sur les 5 années précédentes). Concernant les décès, alors que leur prévalence est de 5,0% (n=27) parmi l'ensemble des cas graves, elle est de 10,1% (n=9) parmi les cas où un déficit en DPD a été recherché (p=0,02). Il y a ainsi, parmi les cas où un déficit a été recherché, significativement plus de décès rapportés que parmi l'ensemble des cas graves. Ce résultat est similaire à l'analyse sur la période 1.

### c) Modalités de la recherche du déficit en DPD

Il est rappelé ici que le génotypage effectué en routine hospitalière est très majoritairement fondé sur la recherche des principaux variants génétique du gène *DPYD*. Il a été montré dans le rapport de l'INCa/HAS que le génotypage avait une mauvaise sensibilité pour détecter le déficit, du fait la présence importante de variants rares, et donc pour prédire la survenue de toxicités sévères. Ainsi, les cas pour lesquels le dépistage a été effectué uniquement sur le génotypage peuvent donc potentiellement être associé à un déficit en DPD non identifié. Par ailleurs, concernant le phénotypage, certains laboratoires identifient un phénotype déficit « profond » ou « sévère », avec des bornes limites variables qui ne font pas consensus. Ces phénotypes ont été considérés comme « partiel » dans le présent rapport.

Sur l'ensemble de ces 89 cas pour lesquels une recherche de déficit en DPD est mentionnée, 28 patients étaient porteurs d'un déficit en DPD, dont 1 seulement d'un déficit complet (24 déficit partiel, 3 déficit sans précisions) ; et 61 patients n'avaient pas de déficit en DPD identifié. Ces données sont à comparer à l'analyse de la période 1 (2013-2017) où 6 patients sur 81 étaient porteurs d'un déficit complet. L'analyse de la méthode de la recherche du déficit en DPD montre que sur 2013-2017 et sur 2018, la recherche du déficit était effectuée principalement sur la base d'analyse combinée phénotype/génotype ou du génotype seul ; à l'inverse en 2019 et conformément aux recommandations de l'Inca/HAS, la recherche est principalement effectuée sur la base d'un phénotypage. Sur cette même année, les cas où la recherche du déficit en DPD est uniquement fondée sur le génotypage sont minoritaires.

Déficit en DPD	Phénotypage et génotypage		Phénotypage seul		Génotypage seul		Non précisé		Sous-total		Total
	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019	
Déficit complet	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Déficit partiel	6	3	1	6	5	1	2	0	14	10	24
Déficit SAI	-	-	-	-	-	-	2	1	2	1	3
Pas de déficit	11	1	3	11	14	4	6	11	34	27	61
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>50</b>	<b>39</b>	<b>89</b>

**Tableau 17 Modalités de la recherche du déficit en DPD**

Phénotypage effectué avec le dosage de l'uracilémie et/ou la mesure du rapport UH2/U.

### d) Temporalité de la recherche du déficit en DPD

En 2018, le statut DPD a été recherché de manière préemptive chez 13 patients sur 50 (26,0%), de manière similaire à la période 2013-2017. A l'inverse, en 2019, c'était le cas 24 patients sur 39 (61,5%). On note donc entre 2018 et 2019 un changement de la temporalité de recherche du déficit en DPD avec un dépistage majoritairement pré-thérapeutique en 2019, tel que recommandé par l'INCa/HAS.

Parmi les 3 cas de décès ou MEJPV notifiés en 2019 où la recherche a été effectuée *a posteriori* d'un effet indésirable, on retrouve :

- un cas de décès chez une patiente de 46 ans, diagnostic d'adénocarcinome rectal multi-métastatique, prélèvement dépistage DPD effectué et chimiothérapie FOLFOX débutée 48h après le diagnostic en urgence avec une dose réduite à 50% (résultat reçu *a posteriori* montrant un déficit sévère en DPD) ;
- un cas de MEJPV chez une patiente de 71 ans, chirurgie pour adénocarcinome colique, prélèvement dépistage DPD effectué et chimiothérapie FOLFOX adjuvante débutée sans attendre le résultat sur demande insistante de la patiente, résultat reçu *a posteriori* (déficit complet en DPD et antidote Vistogard® administré en réanimation à J+11 de l'administration du 5-FU) ;
- un cas de MEJPV chez une patiente de 58 ans traitée en 2017 par FEC pour un cancer du sein (recherche déficit DPD effectué en 2019, pas de déficit).

Ainsi, dans les 2 seuls cas de décès ou MEJPV de patient ayant débuté un traitement par fluorouracile en 2019 avant le résultat du dépistage, les circonstances étaient particulières (urgence thérapeutique et demande expresse de la patiente). Il n'y a donc sur 2019 pas de cas notifiés de décès ou MEJPV chez des patients déficitaires en DPD et n'ayant pas été dépisté, à l'exception de ces situations particulières.

Recherche du déficit en DPD	Décès		MEJPV		Autres		Sous-total		Total
	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019	
Avant	3	4	1	-	9	20	13	24	37
Après	1	1	4	2	29	10	34	13	47
Non précisé	-	-	-	-	3	2	3	2	5
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>41</b>	<b>32</b>	<b>50</b>	<b>39</b>	<b>89</b>

**Tableau 18 Gravité des cas en fonction de la temporalité de la recherche du déficit en DPD**

Concernant plus globalement les cas de décès, alors que sur la période 1 la recherche de déficit en DPD a été effectuée quasi-exclusivement (10 cas sur 11) *a posteriori* avec un objectif explicatif, sur la période 2018-2019, c'est un dépistage du déficit qui a été fait *a priori* dans la majorité des cas (7 cas sur 9).

#### e) Critère de gravité en fonction du déficit en DPD

Sur 2018 et 2019, il y a un seul cas de déficit complet en DPD associé à une MEJPV (pas de cas de décès associé à un déficit complet en DPD rapporté).

Parmi les 9 cas de décès, 5 étaient porteurs d'un déficit (partiel) en DPD (dont 3 dépistés et avec une posologie réduite). Il est notable que parmi les 4 autres cas de décès sans déficit retrouvé, seuls 2 patients avaient bénéficié d'un dépistage pré-thérapeutique par phénotypage incluant un patient traité par une pleine dose de fluorouracile (protocole FOLFIRINOX) alors qu'il était également porteur d'une mutation homozygote du gène UGT1A1 (identifié après le début des traitements. Les variants sur l'UGT1A1 sont associés à des toxicités sévères de l'irinotécan [19]. Pour les deux autres cas, la méthode de recherche du déficit en DPD était le génotypage dans un cas, et non précisé dans l'autre, ne permettant pas d'éliminer de manière formelle un déficit en DPD.

Ainsi, à partir des données de pharmacovigilance, on retrouvait sur la période 2013-février 2018 une association significative entre la notification d'un cas grave d'évolution fatale et la présence d'un déficit (complet ou partiel) en DPD (ROR 23,3 [IC 95% 3,4-257,7]). Cette association n'est plus significative sur la période mars 2018-2019 (ROR 3,1 [IC 95% 0,8-10,7]).

Par ailleurs, parmi les 73 autres cas graves sur 2018-2019, seuls 20 (29%) étaient porteurs d'un déficit en DPD. Ce taux est similaire à celui retrouvé sur la période 2013-février 2018 (25%).

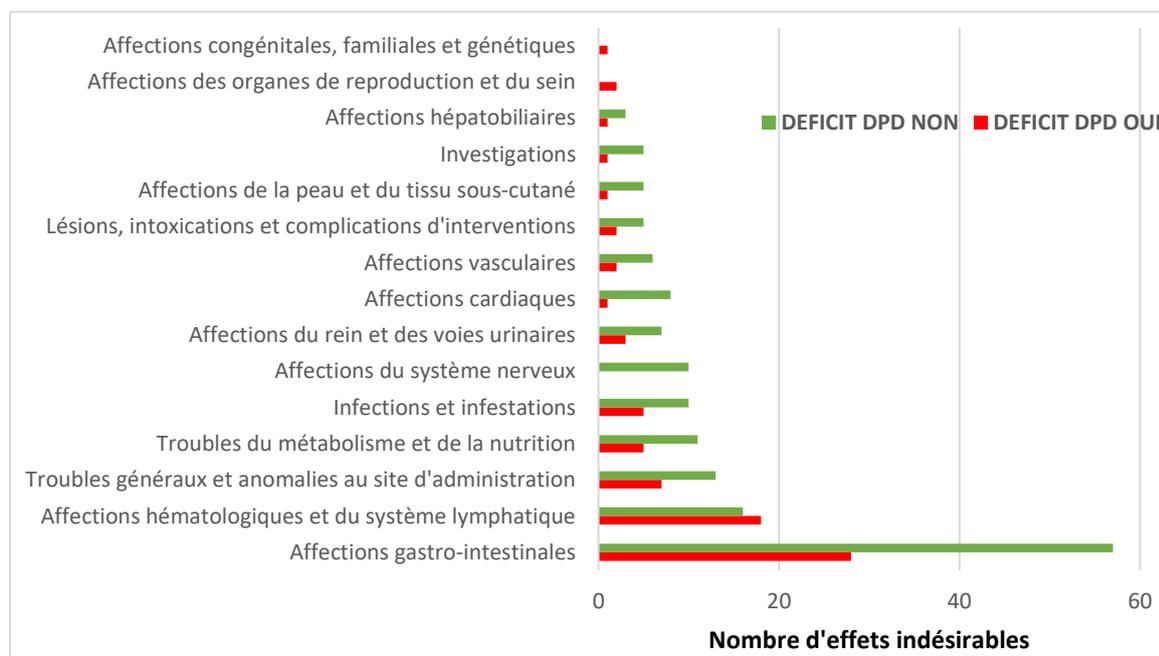
Déficit en DPD	Décès		MEJPV		Autres		Sous-total		Total
	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019	
Complet	-	-	-	1	-	-	-	1	1
Partiel	3	2	2	-	9	8	14	10	24
Oui SAI	-	-	-	-	2	1	2	1	3
Pas déficit	1	3	3	1	30	23	34	27	61
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>41</b>	<b>32</b>	<b>50</b>	<b>39</b>	<b>89</b>

**Tableau 19 Critères de gravité en fonction déficit en DPD**

2. Tableau général reprenant l'ensemble des effets indésirables (laboratoire(s) et CRPV) sur la période du 01/03/2018 au 31/12/2019

Classement par SOC	Sur la période considérée		
	Nb. d'EI	Nb. d'EI	Nb. d'EI
	Déficit DPD Oui	Déficit DPD Non	Total
Affections gastro-intestinales	28	57	85
Affections hématologiques et du système lymphatique	18	16	34
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7	13	20
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5	11	16
Infections et infestations	5	10	15
Affections du système nerveux	0	10	10
Affections du rein et des voies urinaires	3	7	10
Affections cardiaques	1	8	9
Affections vasculaires	2	6	8
Lésions, intoxications et complications d'interventions	2	5	7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1	5	6
Investigations	1	5	6
Affections hépatobiliaires	1	3	4
Affections des organes de reproduction et du sein	2	0	2
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>77</b>	<b>156</b>	<b>233</b>

**Tableau 20 Tableau des effets indésirables par SOC pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD**



**Figure 7 Effets indésirables par SOC pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD**

Le profil de toxicité retrouvé parmi ces cas est le profil attendu, composé très majoritairement de toxicités digestives et hématologiques. On retrouve moins d'effets indésirables gastro-intestinaux parmi les patients ayant un déficit en DPD. Le profil des effets indésirables n'est cependant pas analysé en détail dans cette partie de l'enquête (périodes 2-3) qui a pour objectif principal de mesurer l'impact des

recommandations du dépistage en DPD sur la survenue des cas graves en lien avec une toxicité des fluoropyrimidines. La description des effets indésirables en fonction du déficit a été effectuée sur le rapport intermédiaire (période 1).

**E. Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses**

Sur les 89 cas, hormis certains cas détaillés plus haut et rapportés en tant qu'erreur médicamenteuse devant un traitement par 5-FU débuté avant le résultat du dépistage du déficit en DPD, il n'y a pas de cas d'erreur médicamenteuse.

**F. Données en France : Efudix®**

Sur les périodes 2-3 (2018-2019), un seul cas a été rapporté avec EFUDIX® (cf Tableau 12, cas exclu). Il s'agit d'un cas de complication de plaie, sans notion de recherche de déficit en DPD dans le narratif.

**G. Données en France : Ancotil®**

La requête sur les cas graves de la BNPV sur mars 2018-décembre 2019 a retrouvé 10 cas graves pour Ancotil® en médicament suspect.

Parmi ces 10 cas graves, il y a 5 cas d'atteinte hématologique dont un cas de pancytopénie d'évolution fatale. Ces cas peuvent être compatibles avec une toxicité hématologique en lien avec le fluorouracile (métabolite de la flucytosine), même si l'évaluation de l'imputabilité de la flucytosine est compliquée (contextes de réanimation, infections sévères) et qu'il y a parfois d'autres suspects imputables.

Parmi ces cas, aucun ne mentionne de recherche de déficit en DPD.

## **VI/ Discussion des résultats**

Sur la période de mars 2018 à décembre 2019, le volume de ventes du 5-FU semble être en légère baisse en France, alors que le volume de ventes de capécitabine semble être en légère progression. Ainsi, chaque année en France, environ 80 000 patients reçoivent un traitement à base de fluoropyrimidine, principalement en traitement adjuvant du cancer colorectal ou du cancer du sein. Alors que sur les 12 mois précédents le mois de février 2018 (date de la publication des recommandations du RNPgX-GPCO Unicancer) entre 6000 et 7000 patients avaient eu une recherche du déficit en DPD, ceux sont 18 000 patients qui ont eu ce test sur les 12 mois suivants (jusqu'en février 2019), et plus de 29 000 patients sur la période des 6 premiers mois ultérieurs (jusqu'en août 2019). Ainsi, en 2019, entre 4000 et 6000 patients chaque mois en France ont une recherche de déficit en DPD, très vraisemblablement dans le cadre d'un dépistage pré-thérapeutique. Le test réalisé très majoritairement est le phénotypage. Il n'est cependant pas possible, avec les données fournies de déterminer si il s'agit de la mesure de l'uracilémie, conformément aux recommandations de l'INCa/HAS.

Un total de 275 et 263 cas graves ont été notifiés en 2018 et 2019, respectivement, incluant 14 et 13 décès. Le nombre de cas graves notifiés atteint un niveau antérieur à 2017 incluant un nombre relativement stable de décès. Parmi ces cas graves, 89 (16,5%) mentionnaient une notion de recherche de déficit en DPD, le test majoritairement effectué étant le phénotypage. Par comparaison à la période 2013-février 2018, ce taux de recherche de déficit en DPD (telle que mentionnée dans les fiches denses) était de 5,4%. Bien que ce taux reste relativement bas, il est cependant en nette augmentation sur 2018-2019, en lien avec les différentes communications et recommandation sur le sujet. Cette progression concerne aussi bien le 5-FU que la capécitabine, évoquant une bonne sensibilisation concernant ce médicament, pro-drogue du 5-FU, et le risque en cas de déficit en DPD.

Pour rappel, depuis décembre 2018, l'INCa/HAS recommande un dépistage pré-thérapeutique (mesure de l'uracilémie) des patients devant être traités par une fluoropyrimidine. Sur les données de 2018-2019, concernant la temporalité du test, il est effectué en préemptif dans 26% des cas notifiés en 2018, et dans 61,5% des cas notifiés en 2019. Il y a donc une nette progression du dépistage parmi les cas notifiés. Ces données, bien que limitées à la notification des cas graves, sont en faveur d'une mise en application du dépistage suite aux recommandations de l'INCa/HAS de décembre 2018. Elles sont également en faveur d'une application des Conditions de Prescription et Dispensation (CPD) de 2019 concernant le 5-FU et la capécitabine, bien que cette enquête ne permette pas de l'évaluer. L'analyse détaillée des 3 cas de décès/MEJPV notifiés en 2019 et où le traitement a été débuté avant le résultat du phénotypage révèlent des situations particulières d'urgence ou de demande du patient, ayant entraîné le début de la chimiothérapie sans attendre le résultat du test.

Par ailleurs, sur 2018-2019 un seul patient a été identifié comme ayant un déficit complet en DPD (cas gravité MEJPV), et il n'y a aucun de décès associé à un déficit complet. Parmi les 9 cas de décès, 5 étaient porteurs d'un déficit (partiel) en DPD (dont 3 dépistés et 2 avec une posologie réduite). Concernant les 4 autres cas de décès chez des patients sans déficit en DPD retrouvé, un patient était porteur d'une mutation homozygote du gène UGT1A1 (identifié après le début du protocole), associée à des toxicités sévères de l'irinotécan ; pour les deux des autres cas, la méthode de recherche du déficit en DPD était le génotypage dans un cas, et non précisé dans l'autre, ne permettant pas d'éliminer de manière formelle un déficit en DPD. De plus, dans les 2 seuls cas de décès ou MEJPV de patient ayant débuté un traitement par fluorouracile en 2019 avant le résultat du dépistage, les circonstances étaient particulières (urgence thérapeutique et demande expresse de la patiente). Au total, alors qu'il y avait une association significative entre la notification d'un décès toxique et la présence d'un déficit (complet ou partiel) en DPD sur la période 2013-février 2018 (ROR 23,3 [IC 95% 3,4-257,7]), cette association n'est plus significative sur la période mars 2018-2019 (ROR 3,1 [IC 95% 0,8-10,7]). Cette absence d'association peut s'expliquer par une notification plus importante des cas des décès, pouvant également contribuer à leur stabilité en termes de nombre de cas rapportés par an.

Par ailleurs, la modification des conditions de prescription et de dispensation (CPD) prévoit la mention « résultats de l'uracilémie pris en compte » sur les prescriptions de fluorouracile ou de capécitabine. Il s'agit d'un élément important du dispositif de réduction des risques en lien avec un déficit en DPD. Concernant spécifiquement la capécitabine, médicament disponible en pharmacie d'officine, l'hétérogénéité de ce circuit pourrait être associée à un risque de dispensation de ce médicament sans le contrôle de la mention obligatoire sur la prescription. Cette situation de risque potentiel devrait faire l'objet d'une surveillance particulière.

- Flucytosine

Parmi les 10 cas d'effets indésirables graves notifiés sur mars 2018-décembre 2019, aucun ne mentionne la recherche d'un déficit en DPD.

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

Ce second rapport avait pour objectif d'évaluer l'impact des recommandations de dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD du RNPGx-GPCO Unicancer puis de l'INCa/HAS. Les données du RNPGx montrent que les tests ont été mis en place sur l'ensemble du territoire avec une montée en charge importante, avec en 2019 entre 4000 à 6000 patients/mois ayant un phénotypage de la DPD. Sur les données de pharmacovigilance, ce test est préférentiellement le phénotypage, effectué majoritairement en pré-thérapeutique sur 2019. Parmi les cas graves notifiés, la mention de la réalisation d'un test de recherche de déficit en DPD est en nette progression, mais rapportés à l'ensemble des cas graves, elle reste globalement faible (16,5% sur 2018-2019). Concernant le nombre de cas graves et de décès sur 2018-2019, il y a globalement une diminution par rapport à 2017 mais une stabilité par rapport aux années antérieures. Il ne semble pas possible au vu des données sur 2018-2019 d'estimer de manière fiable l'impact des recommandations sur les cas de décès ou MEJPV rapportés. Néanmoins, il n'y a aucun décès associé à un déficit complet en DPD sur la période 2018-2019. De plus, il est notable que sur 2019, à l'exception de deux cas en lien avec des circonstances particulières (urgence thérapeutique et demande expresse de la patiente), il n'y a pas de cas notifié de décès ou MEJPV chez des patients n'ayant pas été dépisté pour le déficit en DPD.

Ces données sont globalement en faveur d'une application des recommandations de dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD pour le 5-FU et la capécitabine, avec une augmentation parmi les cas notifiés de l'identification des patients déficitaires. Les CPD mises en place en 2019 par l'ANSM sont un élément important du dispositif de réduction des risques en lien avec un déficit en DPD, dont le respect devrait être un point d'attention, notamment pour la capécitabine. L'année 2019 étant une année de mise en place de ce dépistage, il n'est cependant pas encore possible d'évaluer l'impact sur la survenue des cas graves. Il est proposé une poursuite de l'enquête pour une année (jusqu'au 31/12/2020) afin d'estimer l'impact des recommandations sur la survenue des cas en lien avec les toxicités graves des fluoropyrimidines.

## 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 M-C, Boyer J-C, 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. Loriot M-A, 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 RNPx 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 Y-K, 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 M-C, Le Guellec CB, Boyer J-C, Chatelut E, Evrard A, Loriot M-A, 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. Boyer J-C, Etienne-Grimaldi M-C, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Loriot M-A, et al. [Interest of UGT1A1 genotyping within digestive cancers treatment by irinotecan]. *Bull Cancer (Paris).* juin 2014;101(6):533-53.



➤ Détails des cas : phénotypage et génotypage de la DPD

Numéro du cas	FP	No cycle avant survenue toxicités	Dépistage déficit en DPD	Déficit en DPD	Phénotype DPD	UH2/U		Génotype DPD	Gravité
						U	U		
	5-FU	11	Après	Pas déficit	Rapide	11,0	13,7	Non muté	Autre
	5-FU	4	Après	Oui SAI	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	8	Après	Pas déficit	Rapide	6,8	21,1	non muté	MEJPV
	capécitabine	2	Avant	Partiel	N/A	N/A	N/A	Hétéroz	Décès
	5-FU	3	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	MEJPV
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	capécitabine	1	Avant	Pas déficit	N/A			N/A	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	2	Après	Partiel	N/A	N/A	N/A	Hétéroz	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	Rapide	17,7	8,9	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	Rapide	27,0	4,3	Non muté	Autre
	5-FU	3	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Avant	Partiel	Intermédiaire	N/A	20,6	N/A	Autre
	5-FU	1	Après	Partiel	Intermédiaire	2,6	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	2	Avant	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Décès
	5-FU	3	Avant	Pas déficit	Rapide	6,1	26,5	Non muté	Autre
	capécitabine	1	Avant	Partiel	Intermédiaire	N/A	21,5	N/A	Autre
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	1	NSP	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	capécitabine	1	NSP	Pas déficit	N/A			N/A	Autre
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	N/A			N/A	Autre
	5-FU	1	Après	Partiel	N/A	N/A	N/A	Hétéroz	Décès
	5-FU	4	Après	Partiel	Intermédiaire	6,3	22,0	Non muté	Autre
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	Rapide	11,8	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	Rapide	10,3		N/A	MEJPV
	capécitabine	1	Avant	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	5	NSP	Pas déficit	Rapide	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	4	Avant	Pas déficit	Rapide	12,7	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	3	Après	Partiel	Intermédiaire	N/A	N/A	Non muté	MEJPV
	5-FU	5	Avant	Pas déficit	Rapide	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	4	Avant	Pas déficit	Rapide	13,5	6,4	N/A	Autre
	5-FU	1	Avant	Partiel	Intermédiaire	8,7	34,6	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Partiel	N/A	N/A	N/A	Hétéroz	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	capécitabine	1	NSP	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	3	NSP	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Partiel	N/A	N/A	N/A	Hétéroz	Autre
	5-FU	1	Après	Partiel	Intermédiaire	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	1	Après	Complet	Lent	N/A	708,0	Homoz mut	MEJPV
	5-FU	2	Avant	Pas déficit	Rapide	9,0	9,0	N/A	Autre
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	Rapide			N/A	Décès
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	Rapide	N/A	4,3	N/A	Autre
	capécitabine	1	Avant	Pas déficit	Rapide	N/A	N/A	N/A	Autre
	capécitabine	2	Après	Partiel	Intermédiaire	N/A	32,0	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Partiel	Intermédiaire	8,2	23,6	N/A	Autre
	capécitabine	1	Après	Partiel	Intermédiaire	N/A	N/A	N/A	Autre
	capécitabine	2	Avant	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	capécitabine	1	Avant	Pas déficit	Rapide	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	MEJPV
	5-FU	1	Après	Oui SAI	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	capécitabine	2	Avant	Partiel	N/A	N/A	N/A	N/A	Décès

	5-FU	1	Avant	Partiel	Intermédiaire	N/A	N/A	Non muté	Décès
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Partiel	Intermédiaire	5,0	24,3	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Partiel	Intermédiaire	N/A	16,1	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Avant	Partiel	Intermédiaire	3,0	14,4	Non muté	Autre
	5-FU	3	Après	Pas déficit	Rapide	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	2	Après	Pas déficit	Rapide	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	Rapide	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	2	Après	Pas déficit	Rapide	N/A	N/A	Non muté	Autre
	capécitabine	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	Rapide	39,8	12,5	N/A	Autre
	5-FU	4	Après	Oui SAI	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	2	Avant	Pas déficit	Rapide	19,0	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Partiel	Intermédiaire	3,3	128,0	N/A	Décès
	5-FU	1	Après	Partiel	Intermédiaire	N/A	52,2	N/A	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Après	Partiel	N/A			N/A	MEJPV
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	Rapide	N/A	<16,0	N/A	Décès
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	Rapide	N/A	7,5	N/A	Autre
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	Rapide	N/A	8,3	N/A	Autre
	capécitabine	1	Avant	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	Rapide	N/A	11,8	N/A	Autre
	capécitabine	1	Avant	Pas déficit	N/A			N/A	Autre
	5-FU	1	Après	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	capécitabine	1	Avant	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	N/A	Autre
	capécitabine	1	Avant	Partiel	N/A	N/A	N/A	Hétéroz	Autre
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Autre
	5-FU	1	Avant	Pas déficit	N/A	N/A	N/A	Non muté	Décès

Remarque : gravité « autre » correspond aux critères de gravité autre que le décès et la mise en jeu du pronostic vital, c'est-à-dire hospitalisation et autre situation médicale significative.

➤ 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)*

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

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

ANSM - Mis à jour le : 26/04/2019

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

Notice FLUOROURACILE ACCORD (mise à jour le 12/07/2017)

**NOTICE**

ANSM - Mis à jour le : 26/04/2019

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)