

**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**

Rapport N°3 présenté en Comité scientifique permanent de pharmacovigilance le 29/06/2021

Date d'ouverture de l'enquête	12 avril 2018
CRPV rapporteur	PARIS COCHIN
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	-
CRPV Relecteur	ANGERS
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires Date d'envoi au(x) laboratoire(s) 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	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 : Non sollicité Anonymisation effectuée <input type="checkbox"/>
Période couverte par le rapport	01/01/2020 – 31/12/2020

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	2
LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLES.....	4
RESUME	5
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
I/ Introduction.....	8
II/ Généralités sur les fluoropyrimidines.....	11
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
III/ Historique/Contexte/Objectifs/Périmètres	16
A. Historique/Contexte.....	16
1. Au niveau français.....	16
2. Au niveau international/sociétés savantes.....	20
B. Objectifs.....	22
1. Objectif principal.....	22
2. Objectif secondaire	22
IV/ Méthodes	23
A. Données des laboratoires	23
B. Données de vente	23
C. Méthodologie de recherche dans la BNPV	23
D. Critères de sélection des cas BNPV	24
1. Cas BNPV	24
2. Cas transmis par les laboratoires	24
E. Méthodologie de recherche bibliographique	24
F. Autres	25
G. Données de l'activité de pharmacogénétique relative à la DPD	25
VI/ Résultats.....	26
A. Chiffres de vente (France).....	26
1. 5-Fluorouracile et capécitabine.....	26
2. Antidote : uridine triacétate (VISTOGARD®).....	26

3.	5-Fluorouracile en crème (EFUDIX®).....	26
4.	Flucytosine (ANCOTIL®)	27
B.	Données de l'activité de recherche du déficit en DPD en France.....	28
C.	Données en France : analyse MACROSCOPIQUE.....	29
1.	Cas GRAVES notifiés sur la période du 01/01/2020 au 31/12/2020	29
2.	Tableau général reprenant l'ensemble des effets indésirables des cas GRAVES (CRPV) sur la période du 01/01/2020 au 31/12/2020.....	33
D.	Données en France : analyse ciblée sur la RECHERCHE DU DEFICIT EN DPD	35
1.	Cas GRAVES pour lesquels l'information sur la recherche ou non du déficit en DPD est disponible, notifiés sur la période du 01/01/2020 au 31/12/2020	35
a)	Indications et protocoles	36
b)	Comparaison des cas entre l'analyse macroscopique et l'analyse ciblée sur la recherche de déficit en DPD.....	37
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
f)	Evolution du nombre de cas de décès et MEJPV entre 2013 et 2020	39
2.	Tableau général reprenant l'ensemble des effets indésirables sur la période du 01/01/2020 au 31/12/2020	40
E.	Situations particulières : Erreurs médicamenteuses	41
F.	Données en France : Efudix®	42
G.	Données en France : Ancotil® (flucytosine).....	42
H.	Analyse de la littérature concernant le suivi thérapeutique pharmacologique du 5-FU.....	42
VI/	Discussion des résultats	44
VII/	Conclusions et propositions du CRPV	46
	BIBLIOGRAPHIE	47
	ANNEXES	49
➤	Point d'information de l'ANSM du 08/02/2018, mis à jour le 28/02/2018 puis le 18/12/201850	
➤	Point d'information de l'ANSM du 29/04/2019	52
➤	Point d'information de l'ANSM du 04/06/2020 mis à jour le 06/04/2021	53
➤	DHPC de Mai 2020 concernant le 5-FU, la capécitabine et le tégafur, suite à l'avis du CHMP de l'EMA du 30/04/2020	55
➤	DHPC de Juin 2020 concernant la flucytosine, suite à l'avis du CHMP de l'EMA du 30/04/2020.....	57
➤	Résumé des caractéristiques du produit et notice de FLUOROURACILE ACCORD®	59
➤	Résumé des caractéristiques du produit et notice de XELODA®	60
➤	Communication sur la dispensation de la capécitabine dans la newsletter du CNOP en avril 2021	61

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Pharmacodynamie des fluoropyrimidines	11
Figure 2 Voies métaboliques des fluoropyrimidines.....	12
Figure 3 Evolution du nombre de cas BNPV avec le 5-fluorouracile ou la capécitabine en fonction de la gravité entre 2003 et 2020.....	30
Figure 4 Evolution du nombre de cas BNPV 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 2020	32
Figure 5 Effets indésirables par SOC pour l'ensemble des cas graves	34
Figure 6 Effets indésirables par SOC pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD	41
Figure 7 Répartition des patients en fonction des concentrations plasmatiques de 5-FU (par rapport à la zone thérapeutique pour l'AUC), et du déficit l'uracilémie (uracilémie < 16 ng/mL = pas de déficit en DPD) ; issu de Tron et al. 2021	42

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 Vente de 5-FU et capécitabine en grammes par an en France	26
Tableau 7 Nombre d'ATU de Vistogard® octroyées en France.....	26
Tableau 8 Activité de pharmacogénétique de recherche du déficit en DPD en France	28
Tableau 9 Détails de l'ensemble des cas graves	29
Tableau 10 Analyse macroscopique de l'ensemble des cas de décès.....	31
Tableau 11 Tableau des effets indésirables par SOC pour l'ensemble des cas graves.....	33
Tableau 12 Détails des cas graves avec informations sur la recherche de déficit en DPD.....	35
Tableau 13 Protocoles de chimiothérapie pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD.....	36
Tableau 14 Indications des traitements par fluoropyrimidine pour les cas avec recherche de déficit en DPD	36
Tableau 15 Modalités de la recherche du déficit en DPD	37
Tableau 16 Gravité des cas en fonction de la temporalité de la recherche du déficit en DPD	38
Tableau 17 Critères de gravité en fonction déficit en DPD	39
Tableau 18 Evolution des cas de décès et MEJPV depuis 2013.....	39
Tableau 19 Tableau des effets indésirables par SOC pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD	40

RESUME

1- Introduction

Le 5-Fluorouracile (5-FU) et sa prodrogue la capécitabine sont des fluoropyrimidines, largement utilisés dans de nombreux types de cancer. La prévention des effets indésirables en lien avec une toxicité sévère des fluoropyrimidines passe essentiellement par le dépistage pré-thérapeutique du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), devant être effectué systématiquement avant de débuter un traitement par fluorouracile ou capécitabine depuis les recommandations conjointes HAS/INCa de décembre 2018. Dans ce contexte, une enquête de pharmacovigilance avait été ouverte.

Le présent rapport est le 3^{ème} rapport de l'enquête ayant pour objectif d'évaluer l'impact de ces recommandations sur la survenue des cas graves en lien avec un déficit en DPD.

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 issus de la BNPV où une recherche de déficit en DPD est mentionnée (analyse ciblée). Une revue de la littérature sur les expériences françaises de suivi thérapeutique pharmacologique du 5-FU depuis 2019 a été effectuée.

Le présent rapport (No. 3) couvre la période de janvier 2020 à décembre 2020.

3- Principaux résultats et discussion

Sur 2020, le nombre de tests de recherche du déficit en DPD est important et est fondé sur le phénotypage, tel que recommandé par la HAS/INCa, vraisemblablement par dépistage pré-thérapeutique. Le recueil n'étant pas exhaustif pour 2020, le volume d'activité au niveau national est difficilement comparable à celui de 2019 (estimé entre 4000-6000 tests mensuels).

Sur la période de 2020, 285 cas graves ont été notifiés et 279 ont été retenus, incluant 23 décès. Parmi ces cas graves, 44 (15,8%) ont été inclus dans l'analyse ciblée et mentionnaient une notion de recherche de déficit en DPD, dont 5 décès, dont 2 chez des patients ayant un déficit partiel en DPD (posologie adaptée dans un cas). Pour les cas où cela été précisé, la recherche correspondait à un dépistage pré-thérapeutique, excepté pour 3 cas : (i) un cas fatal (notifié en 2020 mais survenu en octobre 2018 avant les recommandations de l'INCa/HAS), typique d'une toxicité aux fluoropyrimidines, chez une patiente déficitaire partielle en DPD et chez qui le fluorouracile a été débuté avant d'avoir le résultat du dépistage ; (ii) un cas de colite sous capécitabine chez un patient non dépisté (pas de déficit en DPD retrouvé a posteriori) ; (iii) un cas de diarrhées sévères sous 5-FU chez un patient non dépisté mais ayant un antécédent de 17 cures de 5-FU bien tolérées (pas de déficit en DPD retrouvé a posteriori). Sur la période, il y a également deux cas graves, attribuables à une toxicité typique des fluoropyrimidines, sous capécitabine mentionnant explicitement que le dépistage du déficit en DPD n'avait pas été effectué. La mention de la réalisation du dépistage est pourtant indispensable à la dispensation de la capécitabine par la pharmacie, conformément aux nouvelles Conditions de Prescription et Dispensation (CPD) de 2019. Par ailleurs, sur la période, il n'y a pas de cas grave rapporté chez des patients ayant un déficit complet en DPD. Concernant spécifiquement les 23 cas de décès rapportés sur la période, 8 sont très probablement ou possiblement attribuables à une toxicité typique des fluoropyrimidines, dont 3 pour lesquels l'information du dépistage du déficit en DPD est connue (un cas sans déficit, un cas survenu en 2018 avec déficit partiel non dépisté, un cas avec déficit partiel dépisté et posologie réduite).

Plus généralement, au vu des données disponibles dans les dossiers inclus dans cette enquête, l'analyse de l'évolution des cas de décès ou de MEJPV montre que, depuis 2018, il n'y a plus de cas notifiés de décès en lien avec un déficit complet en DPD (seul un cas de MEJPV en 2019). Sur 2020, il n'a pas été retrouvé de cas rapporté pour lequel un déficit en DPD n'aurait pas été pris en compte, ce qui n'était pas le cas sur 2019 et surtout avant décembre 2018 où le déficit en DPD était généralement identifié a posteriori.

Concernant le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du fluorouracile, les études récentes montrent une grande variabilité d'exposition plasmatique, notamment chez les patients déficients en DPD et chez qui la posologie a été réduite de manière hétérogène et en l'absence d'abaque standardisées. Le STP pourrait avoir un rôle dans l'optimisation de l'exposition plasmatique (sous-dosage et surdosage) chez ces patients.

4- Conclusions et propositions

Les données issues de ce rapport, bien que portant sur un nombre limité de cas, sont globalement rassurantes sur la réduction des risques liés au déficit en DPD lors d'un traitement par fluoropyrimidines. Sur 2020, il n'a pas été retrouvé de cas rapportés de décès ou de MEJPV pour lequel un déficit en DPD n'aurait pas été pris en compte. Les points d'attention identifiés concernent (i) l'initiation d'une

chimiothérapie par 5-FU avant l'obtention du résultat du dépistage du déficit en DPD (pouvant conduire à des effets indésirables graves voire un « décès toxique » en cas de déficit en DPD) et surtout (ii) l'initiation d'une chimiothérapie par capécitabine, médicament dispensé en pharmacie d'officine, sans dépistage de déficit en DPD. Cela pourrait être possiblement en lien avec une banalisation des risques cytotoxiques de la capécitabine administrée par voie orale. Le maintien d'une information envers les médecins prescripteurs de fluoropyrimidines et les pharmaciens semblent important.

Le rapporteur propose la clôture de cette enquête dans sa forme actuelle. Une surveillance spécifique des cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital, en lien avec un déficit en DPD, pourrait être poursuivie si nécessaire.

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
Nom commercial	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®
DCI	FLUOROURACILE	CAPECITABINE
Excipient(s) à effet notoire <i>(si nécessaire)</i>	N/A	Lactose
Forme pharmaceutique et dosage	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
Classe pharmacologique	Antimétabolite - Fluoropyrimidines	Antimétabolite - Fluoropyrimidines
Indication(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Adénocarcinomes digestifs évolués. - Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante. - Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes. - Adénocarcinomes ovariens. - Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes) après résection - Cancer colorectal métastatique - Cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine. - 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)
Condition de prescription et de délivrance (France)	<p>Liste I</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale</p>	<p>Liste I</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale</p>

	Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD	Prescription et délivrance subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en DPD
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Nationale (ACCORD, EBEWE, PFIZER, TEVA)	Centralisée (ACCORD, ROCHE, TEVA) Décentralisée (ARROW, CRISTERS, EG, MYLAN, NOVARTIS, SANOFI) Nationale (BIOGARAN)
PSUR : EURD list,¹ (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	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
Titulaire d'AMM / Exploitant	- 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
Date d'obtention de l'AMM	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

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910

<p>Date de commercialisation en France</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>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</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>SMR/ASMR</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>

III/ 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).

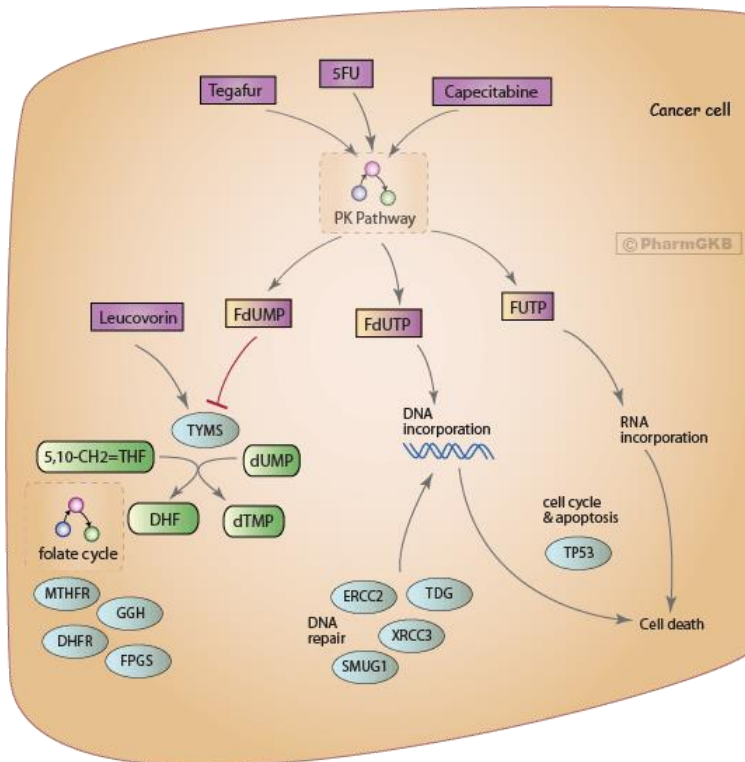


Figure 1 Pharmacodynamie des fluoropyrimidines

(source : www.pharmgkb.org)

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-β-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.

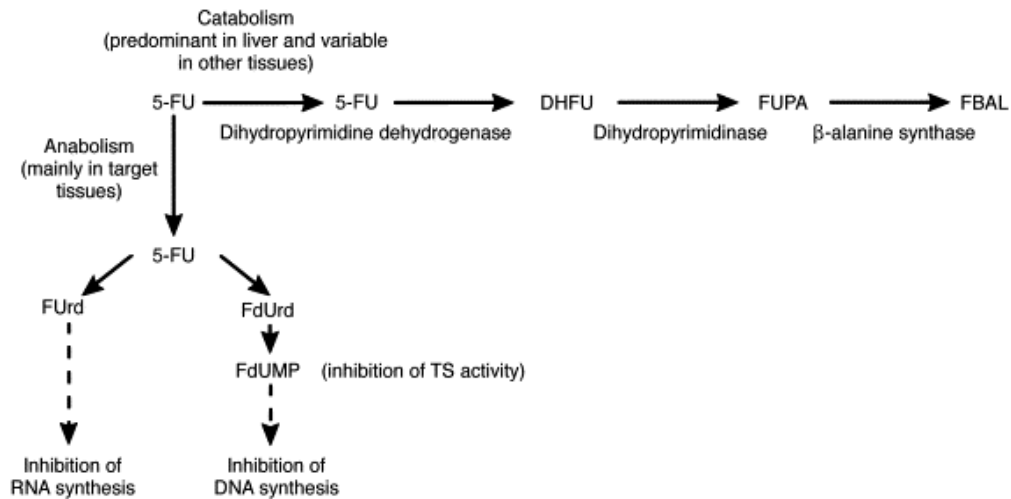


Figure 2 Voies métaboliques des fluoropyrimidines

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
<i>DPYD</i>*2A (IVS14+1G>A, c.1905G>A)	0,8 %	1,5 %	0,01 %	1 500	10
<i>DPYD</i>*13 (c.1679T>G / p.I560S)	0,1 %	0,2 %	0,0001 %	200	0,1
c.2846A>T (p.D949V)	0,6 %	1 %	0,004 %	1 000	4
HapB3	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
Nom : Fluorouracile® 50mg/ml DCI : fluorouracile Voie d'administration : injectable		
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
Nom : Xeloda® 150 mg, 500 mg et génériques DCI : capécitabine Voie d'administration : orale		
Appareil digestif	28/03/2007	Cancer gastrique avancé, en 1 ^e 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
FOLFIRI	5-FU, irinotécan	400 mg + 2 400 mg/m ²	14 jours	Cancers digestifs
FOLFOX	5-FU oxaliplatine	400 mg + 2 400 mg/m ²	14 jours	Cancers digestifs
FOLFIRINOX	5-FU, irinotécan, oxaliplatine	400 mg + 2 400 mg/m ²	14 jours	Cancer du pancréas
FEC	5-FU, épirubicine, cyclophosphamide	500 mg/m ²	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
GPCO-Unicancer RNPGx 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"> • les patients diagnostiqués comme non déficitaires, présentant une uracilémie \leq 16 ng/mL associée à un score de 2 ; • les patients considérés comme déficitaires partiels, avec une uracilémie comprise entre 16 et 100 ng/mL et un score de 1 à 1,5 ; • les patients définis comme déficitaires complets dont l'uracilémie est supérieure à 100 ng/mL correspondant à un score de 0 ou 0,5. <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 (≥ 150 ng/mL) ou partiel (≥ 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 (cf annexe ; <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-a-base-de-5-fluorouracile-voie-parenterale-capécitabine-tegafur-et-flucytosine-recommandations-europeennes-concernant-la-recherche-du-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-DPD-Lettre-aux-professionnels-de-sante>).

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

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>KNMP</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>C, 496A>G, 1156G>T et 1845G>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.¹</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 fluoropyrimidines 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>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>CPIC</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) ¹ Les auteurs précisent que l'association de la plupart ces variants à une toxicité des fluoropyrimidines repose sur des *case-reports*.

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

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

L'année 2019 étant l'année de mise en place de ce dépistage, il avait été proposé de poursuivre l'enquête jusqu'à fin 2020.

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 avait 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.

Des modifications des Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD) ayant eu lieu en avril 2019 pour la capécitabine et le 5-FU, il a été décidé de poursuivre l'enquête jusqu'à fin 2020 afin d'en évaluer l'impact.

Il est rappelé que l'objectif de cette enquête n'est pas d'analyser le profil d'effets indésirables du 5-FU et de la capécitabine.

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.

Concernant ce 3^{ème} rapport, il a également été décidé de faire un point sur la question du suivi thérapeutique pharmacologique des patients avec déficit partiel en DPD à partir des données de la littérature en rapport avec des études françaises qui auraient été publiées postérieurement aux recommandations de l'INCa/HAS de décembre 2018.

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 plusieurs périodes : deux périodes initialement identifiées, une troisième décidée à l'issue de la présentation du 29/01/2019 et une quatrième déterminée suite à la présentation du 07/07/2020 :

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

Dans les deux premiers rapports, les données utilisées incluaient 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.

Les données de la littérature concernant le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-FU et l'impact potentiel des recommandations du dépistage du déficit en DPD seront également analysées.

Par ailleurs, un expert ponctuel avait été saisi pour identifier les molécules qui se métaboliseraient 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

Les différents titulaires d'AMM de 5-FU et de capécitabine n'ont pas été sollicités pour ce 3^e rapport. En effet, l'expérience des deux premiers rapports a montré que les cas transmis par les titulaires d'AMM ne comportaient quasiment jamais d'information sur le statut DPD du patient et étaient donc inexploitable par rapport à l'objectif de cette enquête.

B. Données de vente

Les données de vente ont été obtenues via le GIS EPI-PHARE. A noter que ces données peuvent légèrement diverger des données de vente provenant des titulaires d'AMM lors des précédents rapports.

C. 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 01/01/2020 et le 31/12/2020
- 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 01/01/2020 et le 31/12/2020
- 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% »

Par ailleurs, la lecture attentive des fiches denses a permis d'identifier des cas supplémentaires au sein desquels le terme « uracilémie » était mentionné pour de phénotypage, et qui n'avaient pas été identifiés par la requête initiale reçue de l'ANSM. En effet, le terme « uracilémie » est de plus en plus employé pour parler du phénotypage de la DPD, depuis que ce test est celui retenu par la HAS.

D. Critères de sélection des cas BNPV

1. Cas BNPV

Les cas provenant des CRPV pour lesquels les résultats de la recherche de déficit en DPD ne sont pas connus ou n'ont pas pu être obtenus après retour auprès des CRPV concernés, ont été exclus de l'analyse ciblée après lecture attentive de la fiche dense.

Conformément aux précédents rapports de cette enquête, les cas provenant des 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 ciblée après lecture attentive de la fiche dense.

A noter que le profil des cas d'effets indésirables est présenté dans ce rapport uniquement dans les tableaux descriptifs, mais ne sera pas spécifiquement analysé conformément aux objectifs de cette enquête.

2. Cas transmis par les laboratoires

Les titulaires d'AMM n'ont pas été sollicités et aucun cas n'a été transmis pour cette période.

E. Méthodologie de recherche bibliographique

La cellule Documentation de l'ANSM a effectué une requête bibliographique avec les critères suivants :

Base de données : Embase <1974 to 2021 April 15> , Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 15, 2021>

Stratégie de recherche :

```
-----
1      *fluorouracil/ (61641)
2      *dihydropyrimidine dehydrogenase/ (1427)
3      1 and 2 (598)
4      limit 3 to last 3 years (59)
```

F. Autres

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

G. 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.

VI Résultats

A. Chiffres de vente (France)

1. 5-Fluorouracile et capécitabine

Il est estimé par l'INCa qu'il y a environ chaque année 80 000 patients traités en France par une fluoropyrimidine.

Les titulaires d'AMM n'ayant pas été sollicités, les chiffres de vente pour la période 2020 ont été obtenues via le GIS EPI-PHARE. Etant donné que les sources de données sont différentes des rapports précédents, les données de 2018 et 2019 ont également été extraites par souci de comparabilité.

	2018	2019	2020
5-FU	2 481 850	2 246 257	2 124 444
CAPECITABINE	5 427 225	5 666 663	6 932 423

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

Il semblait y avoir une légère diminution des ventes de 5-FU entre 2018 et 2020. A l'inverse on note une nette augmentation des ventes de capécitabine, notamment en 2020. Pour rappel, il avait déjà été observé sur le premier rapport une augmentation des ventes de capécitabine entre 2013 et 2018.

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 (Tableau 7). Au vu du faible effectif, il est difficile de dégager une tendance entre la période 2013-2017 et les années suivantes, mais les demandes d'ATU pour VISTOGARD® semblent stable.

Parmi les cas graves de la BNPV sur la période de 2020, un seul cas mentionne la notion d'une administration du Vistogard® dans un contexte d'erreur médicamenteuse, sans effet indésirable (cf. paragraphe V/ E.).

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre d'ATU de VISTOGARD® octroyées								

Tableau 7 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.

Les titulaires d'AMM n'ayant pas été sollicités nous ne disposons pas de leurs chiffres de vente en France sur la période couverte par ce rapport.

4. Flucytosine (ANCOTIL®)

Les titulaires d'AMM n'ayant pas été sollicités, nous ne disposons pas de leurs chiffres 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 avait été recueillie auprès des 22 laboratoires exerçant cette activité en France fin 2019.

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, on a pu estimer dans le précédent rapport que sur 2019, environ 60 000 patients ont eu une recherche de déficit en DPD soit 10 fois plus qu'avant les recommandations de février 2018.

Sur la période 2020, ce recueil n'est malheureusement pas exhaustif et ne permet pas de comparaison avec les données de 2019. Il manque en effet les données de certains laboratoires (notamment Eurofins Biomnis) ayant une activité importante. Sur les données recueillies, le test préférentiellement effectué est le phénotypage, conformément aux recommandations de l'Inca/HAS. Les laboratoires ne réalisant pas le phénotypage mais uniquement le génotypage externalisent très probablement cet examen vers d'autres laboratoires.

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

	Période de 2020/01 à 2020/12	
	Phéno.	Géno.
Angers (Institut Cancérologie Ouest)	2310	2182
Besançon (CHU)	2263	0
Dijon (CGFL)	0	247
Grenoble (CHU)	993	400
Limoges	635	61
Lille (CHU)	2995	422
Lyon (CHU)	1367	66
Lyon (Eurofins Biomnis)	N/A	N/A
Marseille (CHU la Timone)	2572	19
Nice (Centre A. Lacassagne)	215	1
Nîmes (CHU)	N/A	N/A
Paris (CHU HEGP)	3140	60
Paris Kremlin-Bicêtre (CHU Bicêtre)	N/A	N/A
Paris Saint-Mandé (HIA Bégin)	0	64
Paris (Institut Curie)	805	0
Paris (Cerba)	17005	745
Poitiers (CHU)	686	38
Rennes (CHU)	806	80
Rouen (CHU)	0	37
Saint-Etienne (CHU)	478	0
Toulouse (Institut C. Regaud)	2028	5
Tours (CHU)	612	59
TOTAL	38910	4486

Tableau 8 Activité de pharmacogénétique de recherche du déficit en DPD en France

C. Données en France : analyse MACROSCOPIQUE

1. Cas GRAVES notifiés sur la période du 01/01/2020 au 31/12/2020

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

	Période 2020/01-2020/12	
	CRPV	
Nombre de cas	285	
~ FLUOROURACILE inj.	194	68,1%
~ CAPECITABINE per os	83	29,1%
~ FLUOROURACILE inj et CAPECITABINE per os	2	0,7%
~ FLUOROURACILE crème (EFUDIX®)	2	0,7%
~ FLUCYTOSINE inj	4	1,4%
Nombre de doublons	-	
Nombre de cas exclus de l'analyse (cas EFUDIX® et FLUCYTOSINE)	6	2,1%
Nombre de cas analysés	279	-
Source		
~ professionnels de santé	278	98,9%
~ patients	1	1,1%
Gravité		
~ décès	23	8,2%
~ mise en jeu pronostic vital	18	6,5%
~ hospitalisation	180	64,5%
~ autre situation	51	18,3%
~ incapacité	7	2,5%
~ anomalie congénitale	0	0,0%
Patient		
~ Age moyen ± écart type	62,7 ± 12,2	
~ Sexe		
Masculin	126	45,2%
Féminin	153	54,8%

Tableau 9 Détails de l'ensemble des cas graves

Au total, 279 cas graves provenant des CRPV sont inclus dans cette analyse macroscopique pour l'année 2020, correspondant à 578 effets indésirables. Deux cas notifiés avec EFUDIX® ont été exclus de cette analyse macroscopique et sont analysés de manière séparée dans cette enquête en raison de la forme topique de ce produit (cf. paragraphe V/ F.).

De même, 4 cas notifiés avec la flucytosine ont été exclus de cette analyse macroscopique et sont analysés de manière séparée (cf. paragraphe V/ G.).

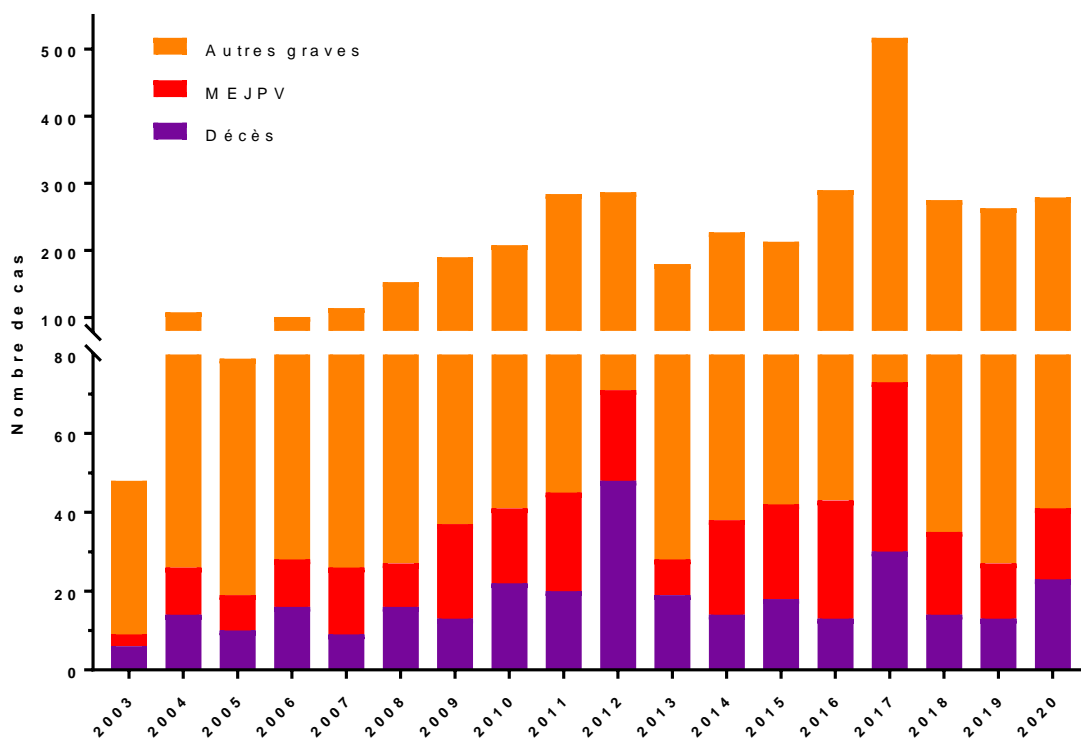


Figure 3 Evolution du nombre de cas BNPV avec le 5-fluorouracile ou la capécitabine en fonction de la gravité entre 2003 et 2020

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 3). 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). Le nombre de cas graves sur 2020 est stable également, mais avec une augmentation du nombre de décès (n=23) rapportés.

L'analyse de l'ensemble des 23 cas de décès est détaillée ci-dessous (Tableau 10)

No BNPV	Cause de décès	Décès toxique aux fluoropyrimidines
	Diarrhées avec déshydratation et vomissements sanglants, altération de l'état général après un mois de XELOX (capécitabine oxaliplatine). Fluorouracilémie après C1 compatible avec la dose de capécitabine	Très probable
	Choc septique à point d'appel digestif sur colite dans contexte de pancytopenie fébrile après 14j de capécitabine. Dépistage réalisé par uracilémie, <u>pas de déficit en DPD (cas inclus dans l'analyse ciblée)</u>	Très probable
	Sepsis sur aplasie fébrile à J14 d'un début de capécitabine. <u>Déficit partiel en DPD identifié après le début du traitement (cas inclus dans l'analyse ciblée). Cas survenu en 2018 et notifié en 2020 dans le cadre d'un travail rétrospectif local.</u>	Très probable
	Mucite avec diarrhées sévères et pancytopenie après 14 jours de capécitabine.	Très probable
	Mucite avec diarrhées et hémorragie buccale après 11 jours de capécitabine	Très probable
	Mucite et pancytopenie après 14 jours de capécitabine. <u>Déficit partiel en DPD posologie diminuée 25% (cas inclus dans l'analyse ciblée)</u>	Très probable
	Nécrose grélique étendue associée à mucite et diarrhées après 6 semaines de capécitabine pour un cancer du sein métastatique.	Possible
	Colite neutropénique après 3 cures de 5-FU	Possible
	Hémorragie J+1 de 5-FU cardiopathie ischémique	Non
	PID après 5C de FOLFOX Panitumumab	Non
	Choc hypovolémique compliqué d'ischémie digestive et hépatique à J+2 du 5-FU Cisplatine Docetaxel ; uracilémie réalisé mais pas de résultat	Non
	Pneumopathie après 8 cures de FOLFOX	Non
	Pneumopathie 2 mois après arrêt de fluorouracile	Non
	Troubles neurologiques et arrêt cardio-respiratoire au cours de perfusion de 5-FU. Pas de déficit en DPD (cas de l'analyse ciblée)	Non
	Ischémie mésentérique étendue à J4 d'un début de FOLFOX	Non
	Pneumatose colique sur carcinose péritonéale après 6 cures de FOLFOX	Non
	AVC ischémique après une trentaine de cures de FOLFOX/FOLFIRI	Non
	Mort subite (suspicion d'AVC) après 3 cures de FOLFIRINOX. Déficit partiel en DPD (cas de l'analyse ciblée)	Non
	Pneumopathie avec thrombose portale dans un contexte de covid-19 après 2 cures de 5-FU	Non
	Arrêt cardio-respiratoire en cours de perfusion 5-FU. Pas de déficit en DPD (cas de l'analyse ciblée)	Non
	Insuffisance cardiaque sévère associé à pancytopenie après 18 cures de FOLFOX FOLFIRINOX	Non
	Syndrome néphrotique après 3 mois de 5-FU	Non
	Arrêt cardio-respiratoire après 7 jours de XELOX (capécitabine oxaliplatine)	Non

Tableau 10 Analyse macroscopique de l'ensemble des cas de décès

Ainsi sur l'ensemble des 23 cas de décès notifiés sur 2020, il y en a respectivement 6 et 2 qui sont très probablement et possiblement compatibles avec un décès toxique aux fluoropyrimidines. Parmi ces 8 cas, la notion de recherche de déficit en DPD n'est connue que pour 3 cas. Ainsi, seuls ces 3 cas mentionnant la recherche d'un déficit en DPD et ont été inclus dans l'analyse ciblées (cf. infra).

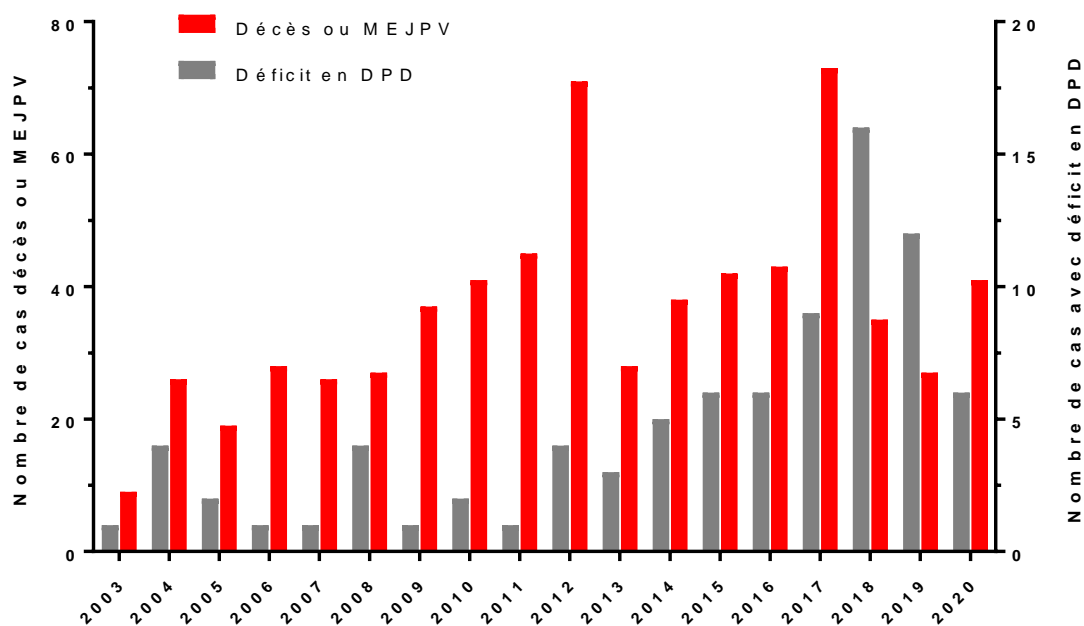


Figure 4 Evolution du nombre de cas BNPV décès ou de mise en jeu du pronostic vital (MEJPV) avec le 5-fluorouracile ou la capécitabine, et du nombre de cas avec un déficit en DPD entre 2003 et 2020

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 4).

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. Sur l'année 2020, on note une légère augmentation du nombre de décès rapportés, à un niveau restant cependant inférieur à 2017.

A l'inverse, le nombre de cas graves rapportés associés à un déficit en DPD continue de diminuer pour la 2^{ème} année consécutive, de manière concordante avec la mise en place des recommandations de l'INCa/HAS sur le dépistage des déficits en DPD.

2. Tableau général reprenant l'ensemble des effets indésirables des cas GRAVES (CRPV) sur la période du 01/01/2020 au 31/12/2020

Classement par SOC	Nb. d'EI Graves
	Période 2020/01 – 2020/12
Affections gastro-intestinales	136
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	68
Affections hématologiques et du système lymphatique	67
Affections du système nerveux	54
Affections cardiaques	53
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	45
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	38
Affections du rein et des voies urinaires	16
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	16
Infections et infestations	15
Affections vasculaires	15
Troubles du métabolisme et de la nutrition	15
Affections hépatobiliaires	10
Investigations	8
Lésions, intoxications et complications d'interventions	5
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	4
Affections du système immunitaire	4
Affections congénitales, familiales et génétiques	2
Affections psychiatriques	2
Affections endocriniennes	1
Affections des organes de reproduction et du sein	1
Affections oculaires	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1
Problèmes de produit	1
TOTAL	578

Tableau 11 Tableau des effets indésirables par SOC pour l'ensemble des cas graves

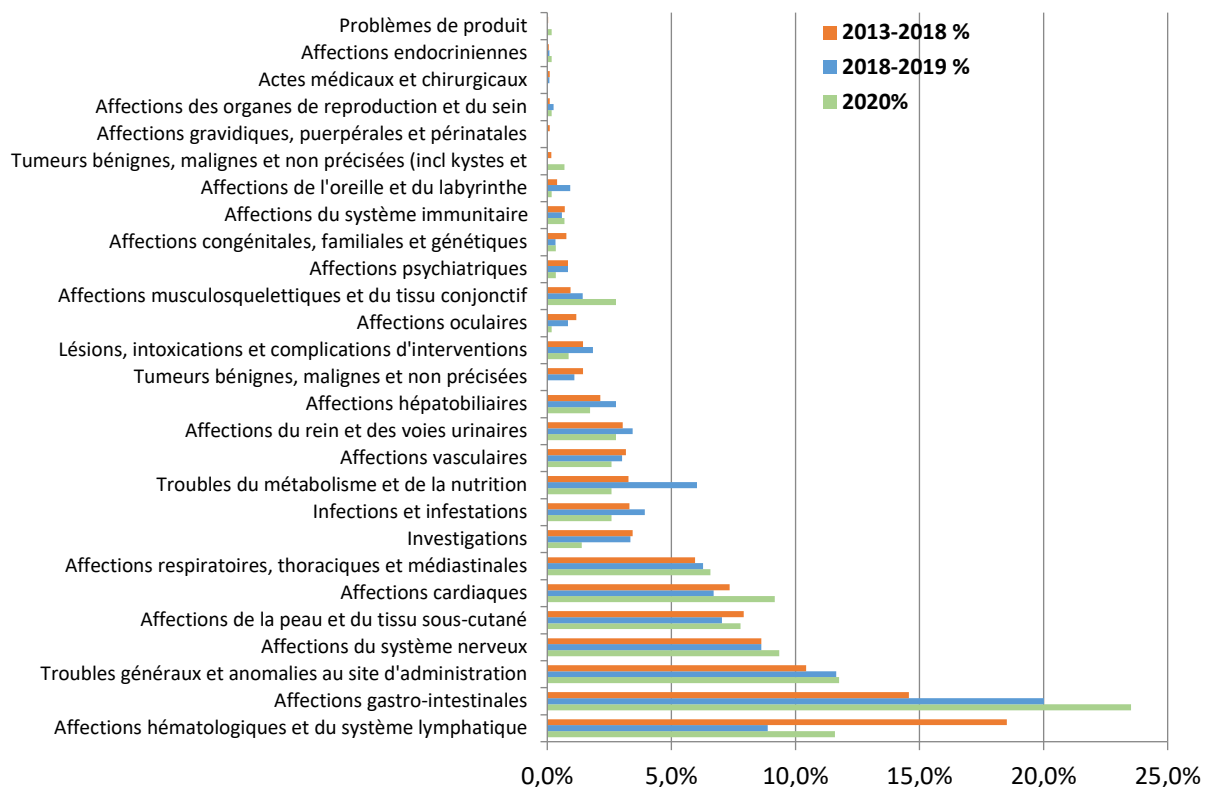


Figure 5 Effets indésirables par SOC pour l'ensemble des cas graves

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 tendances observées se confirment sur 2020. 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. Une hypothèse pourrait être que les atteintes hématologiques secondaires aux fluoropyrimidines sont moins fréquemment notifiées depuis 2019 car leur survenue a été en partie prévenue par le dépistage des patients ayant un déficit en DPD.

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

1. Cas GRAVES pour lesquels l'information sur la recherche ou non du déficit en DPD est disponible, notifiés sur la période du 01/01/2020 au 31/12/2020

Pour rappel, l'analyse ciblée concerne les cas graves identifiés par une requête sur les narratifs où il est mentionné la réalisation d'une recherche de déficit en DPD (quel que soit le résultat de ce test). La requête effectuée par l'ANSM a ainsi permis d'obtenir 54 cas. La lecture attentive des fiches denses des cas graves a permis d'identifier 14 cas supplémentaires, soit un total de 68 cas pour cette analyse ciblée.

	Laboratoire(s)**	CRPV	TOTAL	
Nombre de cas	-	68	68	
Nombre de cas exclus	-	23	23	
~ doublons	-	-	-	
~ provenant de littérature	-	-	-	
~ résultat de recherche de déficit DPD inconnu	-	5	5	
~ effets non lié à toxicité directe	-	18	18	
Nombre de cas analysés	0	44+1*	44+1*	
~ FLUOROURACILE inj.	-	30	30	66,7%
~ CAPECITABINE per os	-	15	15	33,3%
Source				
~ professionnels de santé	-	45	45	100%
~ patients	-	0	0	0%
Gravité				
~ décès	-	5	5	11,1%
~ mise en jeu pronostic vital	-	5	5	11,1%
~ hospitalisation ou autre	-	35	35	77,8%
Patient				
~ Age moyen ± écart type	-	63,9 ± 13,4 ans	63,9 ± 13,4 ans	
~ Sexe				
Masculin	-	23	23	51,1%
Féminin	-	22	22	51,1%

Tableau 12 Détails des cas graves avec informations sur la recherche de déficit en DPD

* incluant 1 cas d'erreur médicamenteuse avec surdosage, sans effet indésirable (détails cf. V/ E.) qui est analysée séparément étant donné l'absence d'effet indésirable.

**Pour rappel, les titulaires d'AMM n'ont pas été sollicités pour le présent rapport (période 2020)

Le détail des cas exclus est présenté ci-dessous :

- Pas de résultat concernant la recherche de déficit en DPD (5 cas)
 - Résultat du dépistage de déficit en DPD non connu (cas survenu en 2017)
 - Résultat du dépistage de déficit en DPD non connu
 - Résultat du dépistage de déficit en DPD non connu
 - Résultat du dépistage de déficit en DPD non connue
 - Résultat du dépistage de déficit en DPD non connu

- Effet indésirable pas en lien avec les effets cytotoxiques directs connus des fluoropyrimidines (18 cas)
 - Accident vasculaire cérébral ischémique
 - Réaction d'hypersensibilité
 - Epilepsie
 - Cytolyse hépatique
 - Epilepsie

Réaction anaphylactoïde
Mort subite (suspicion d'accident vasculaire cérébral)
Toxidermie (érythème pigmenté fixe)
Neuropathie périphérique
Accident vasculaire cérébral ischémique
Accident vasculaire cérébral ischémique
Hypersensibilité
Insuffisance cardiaque et cardiomyopathie dilatée
Ischémie digestive
Fibrillation auriculaire
Accident vasculaire cérébral ischémique
Réaction anaphylactoïde
Douleur thoracique (Echographie et ECG normaux)

a) Indications et protocoles

Les 44 cas analysés concernent 30 cas sous 5-FU et 15 cas sous capécitabine, selon les protocoles mentionnés dans le Tableau 13

Protocole	Molécules	Nombre
XELODA	Capécitabine	14
FOLFOX (+/- Mab)	5-Fluorouracile, oxaliplatine	9
FOLFIRINOX	5-Fluorouracile, irinotécan, oxaliplatine	6
LV5FU2 (+/- Mab)	5-Fluorouracile	4
FOLFIRI (+/- Mab)	5-Fluorouracile, irinotécan	2
TPF	5-Fluorouracile, docétaxel, cisplatine	3
LV5FU2 - Carboplatine	5-Fluorouracile, carboplatine	2
FUMI	5-Fluorouracile, mitomycine	2
FLOT	5-Fluorouracile, docetaxel, oxaliplatine	1
XELODA Gemcitabine	Capécitabine, gemcitabine	1
TOTAL		44

Tableau 13 Protocoles de chimiothérapie pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD

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

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

Indication	Nombre
Adénocarcinome colorectal	16
Cancer du sein	8
Cholangiocarcinome	5
Cancer ORL	5
Adénocarcinome gastrique	3
Carcinome épidermoïde de l'œsophage	3
Adénocarcinome pancréatique	2
Carcinome épidermoïde autre	2
TOTAL	44

Tableau 14 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 279 cas graves notifiés sur 2020, 68 cas ont été obtenus par la requête 2, parmi lesquels 44 (15,8%) cas mentionnaient le résultat de la recherche de déficit en DPD et ont été inclus dans l'analyse ciblée. Ce taux est relativement faible et comparable à celui observé sur la période 2018-2019 (16,5%). Il est cependant en nette augmentation par comparaison avec la période 2013-février 2018 (5,4%).

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.

c) Modalités de la recherche du déficit en DPD

Il est rappelé ici que depuis la publication des recommandations de l'INCa/HAS sur le dépistage du déficit en DPD, c'est le phénotypage qui est la méthode recommandée en raison d'une meilleure sensibilité. 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. Certains laboratoires hospitaliers de pharmacogénétique pratiquent en plus un génotypage du gène *DPYD* fondé sur la recherche des principaux variants génétique.

Sur l'ensemble de ces 44 cas, il est mentionné pour 2 cas que le dépistage du déficit en DPD n'a pas été réalisé, dans le cadre de traitement par capécitabine. Il s'agit d'un cas grave d'atteinte hématologique et digestive, et d'un cas grave de stomatite. Ces deux cas sont évocateurs d'un effet cytotoxique des fluoropyrimidines. Il n'y a pas eu de résultat d'activité DPD en faveur ou non d'un déficit. L'évolution est favorable dans ces 2 cas.

Parmi les 42 cas graves restants, il n'y a aucun cas associé à un déficit complet en DPD, 6 cas associé à un déficit partiel et 36 cas sans déficit. Les modalités de la recherche du déficit n'étaient pas précisées dans 18 cas. Dans les cas où elle est précisée, la recherche était effectuée par un phénotypage seul ou couplé au génotypage. Conformément aux recommandations de la HAS, il n'y a pas de cas où le dépistage a été effectué uniquement sur la base du génotypage. On observe donc un net changement de pratique par rapport à la période 2013-2018 et par rapport à la période 2018-2019 où il y avait quelques cas rapportés avec un génotypage uniquement.

Déficit en DPD	Phénotypage et génotypage	Phénotypage seul	Génotypage seul	Non précisé	Total
Déficit complet	-	-	-	-	-
Déficit partiel	2	3	-	1	6
Déficit SAI	-	-	-	-	-
Pas de déficit	-	19	-	17	36
Non recherché	-	-	-	-	2
Total	2	22	0	18	44

Tableau 15 Modalités de la recherche du déficit en DPD

Phénotypage effectué avec le dosage de l'uracilémie, parfois associé à la mesure du rapport UH2/U.

d) Temporalité de la recherche du déficit en DPD

Parmi les 44 cas graves inclus dans cette analyse, le déficit en DPD n'a pas été recherché dans 2 cas graves (hospitalisation), concernant des traitements par capécitabine. Il s'agit de 2 cas d'effets indésirables muqueux et hématologiques, d'évolution favorable, évoquant un effet cytotoxique typique des fluoropyrimidines.

Parmi les autres cas graves, la temporalité de la recherche du déficit en DPD est précisée dans 34 cas :

- 31 cas où le dépistage est effectué avant le début du traitement, selon les recommandations
- 2 cas où le traitement est débuté avant l'obtention du résultat (1 cas survenu en 2018 de décès toxique sous 5-FU associé à un déficit partiel en DPD ; 1 cas grave de colite sous capécitabine chez un patient non dépisté mais pas de déficit en DPD retrouvé a posteriori)
- 1 cas où la recherche du déficit en DPD a été réalisée après la survenue des effets indésirables (évolution favorable), chez un patient ayant un antécédent de 17 cures de FOLFOX, bien tolérées.

Ainsi, parmi les cas notifiés en 2020, il n'y a qu'un unique cas de décès associé à l'absence de dépistage de déficit en DPD (traitement débuté avant l'obtention des résultats chez une patiente se révélant être porteuse d'un déficit partiel). Il s'agit cependant d'un cas survenu en octobre 2018, soit avant les recommandations de l'INCa/HAS.

Recherche du déficit en DPD	Décès	MEJPV	Autres	Total
Avant le début du traitement	3*	5 [†]	23	31
Après le début du traitement	1**	-	1	2
Après la survenue des effets indésirables	-	-	1	1
Non précisé	1***	-	7	8
Non recherché	-	-	2	2
Total	5	5	34	44

Tableau 16 Gravité des cas en fonction de la temporalité de la recherche du déficit en DPD

* un cas de décès toxique sous capécitabine (posologie réduite) sur déficit partiel en DPD ; un cas de décès toxique sous capécitabine sans déficit en DPD ; et un cas non évocateur d'un effet cytotoxique du 5-FU (arrêt cardio-respiratoire au décours immédiat de la fin de la perfusion)

** un cas de décès toxique sous 5-FU sur un déficit partiel en DPD (posologie non adaptée ; cas survenu en octobre 2018).

*** un cas non évocateur d'un effet cytotoxique du 5-FU (arrêt cardio-respiratoire au décours immédiat de la fin de la perfusion)

[†] soit 4 cas avec 5-FU et 1 cas avec capécitabine

e) Critère de gravité en fonction du déficit en DPD

Sur 2020, il n'y a aucun cas grave associé à un déficit complet en DPD.

Pour les 6 cas associés à un déficit partiel en DPD, la posologie a été réduite entre 25-50% dans 5 cas avec une évolution ayant été fatale dans 1 cas. Dans le 6^{ème} cas où la posologie n'a pas été réduite, le déficit partiel a été découvert après le début du traitement, ce dernier ayant été débuté le même jour que le dépistage (cf. infra).

Par ailleurs, un cas de décès sur atteinte hématologique et digestive survenant après 14j de traitement a été notifié. Ce cas est fortement évocateur d'un décès toxique précoce sur déficit en DPD, bien que dans le cas de cette patiente, l'uracilémie n'était pas en faveur d'un déficit en DPD.

Au total, le détail des 5 cas de décès :

- Capécitabine : une patiente de 83 ans opérée d'un cholangiocarcinome, dépistage DPD effectué avant le début du traitement retrouvant un déficit partiel, motivant une diminution de la posologie de 25% de la capécitabine. Après 13 jours de traitement par capécitabine, effets indésirables hématologiques et cutanés avec évolution fatale.
- 5-FU : une patiente de 80 ans ayant un cancer du pancréas métastatique. Moins d'un mois plus tard, traitement par FOLFIRINOX débuté et prélèvement pour dépistage DPD effectué le même jour. Résultats obtenus 6 jours plus tard, conformément à ce qui est attendu, révélant un déficit partiel en DPD. Hospitalisation pour aplasie médullaire quelques jours plus tard, évolution fatale. Ce décès peut être qualifié de « potentiellement évitable » et est survenu en octobre 2018.
- Capécitabine : une patiente de 63 ans ayant un cancer du sein grade III, dépistage DPD effectué avant le début du traitement ne retrouvant pas de déficit. Après 14 jours de

capécitabine, choc septique à point d'appel digestif sur colite associée à une pancytopenie, avec évolution très rapidement fatale. Ce décès est typique du tableau attribuable aux fluoropyrimidines chez les patients déficitaires. Des causes génétiques de surexposition plasmatique aux fluoropyrimidines, autres que la DPD, ont déjà rarement été rapportées.

- 5-FU : deux cas d'arrêt cardio-respiratoire au décours d'une perfusion de 5-FU, non évocateur d'un effet cytotoxique du 5-FU.

Il n'y a donc qu'un seul cas de décès toxique « potentiellement évitable », survenu en octobre 2018 avant les recommandations de l'INCa/HAS, chez une patiente chez qui le traitement par 5-FU a été débuté avant d'obtenir le résultat du dépistage.

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'était plus significative sur la période mars 2018-2019 (ROR 3,1 [IC 95% 0,8-10,7]) et elle ne l'est pas également sur la période 2020 (ROR 5,8 [IC 95% 0,8-34,3]).

Déficit en DPD	Décès	MEJPV	Autres	Total
Complet	-	-	-	-
Partiel	2*	-	4	6
Oui SAI	-	-	-	-
Pas déficit	3**	5	28	36
Non recherché	-	-	2	2
Total	5	5	34	44

Tableau 17 Critères de gravité en fonction déficit en DPD

* soit un cas sous 5-FU (dépisté après début du traitement ; posologie non adaptée ; cas de octobre 2018) et un cas sous capécitabine (posologie réduite)

** soit deux cas sous 5-FU (non lié à effet toxique) et un cas sous capécitabine

f) Evolution du nombre de cas de décès et MEJPV entre 2013 et 2020

Le Tableau 18 reprend les cas de décès et mise en jeu du pronostic vital avec déficit en DPD inclus dans les 3 rapports de cette enquête. Les différentes périodes correspondent aux périodes de l'enquête. Pour rappel, février 2018 correspond à la publication des recommandations du RNPGx-GPCO Unicancer sur le dépistage du déficit en DPD, décembre 2018 correspond à la publication de la recommandation conjointe de l'INCa/HAS.

Déficit en DPD	Gravité	2013 jan – 2018 fev	2018 mars – 2018 déc	2019	2020
Complet	Décès	3	0	0	0
	MEJPV	2	0	1	0
Partiel	Décès	4	3	2	2*
	MEJPV	3	2	0	0
Oui SAI	Décès	3	0	0	0
	MEJPV	0	0	0	0

Tableau 18 Evolution des cas de décès et MEJPV depuis 2013

SAI, sans autre information ; MEJPV, mise en jeu du pronostic vital

* soit un cas sous 5-FU survenu en octobre 2018 (dépisté après début du traitement ; posologie non adaptée) et un cas sous capécitabine (posologie réduite)

L'analyse de l'évolution des cas de décès ou de MEJPV montre que, depuis 2018, il n'y a plus de cas notifiés de décès en lien avec un déficit complet en DPD (seul un cas de MEJPV en 2019).

De plus, sur 2020, les deux cas de décès en lien avec un déficit partiel en DPD correspondent à un cas survenu en 2018 et un cas pour lequel la posologie de capécitabine avait été correctement réduite. Ainsi, sur 2020, il n'a pas été retrouvé de cas rapporté pour lequel un déficit en DPD n'aurait pas été pris en compte, ce qui n'était pas le cas sur 2019 et surtout avant décembre 2018 où le déficit en DPD était généralement identifié a postériori

2. Tableau général reprenant l'ensemble des effets indésirables sur la période du 01/01/2020 au 31/12/2020

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	1	24	25
Affections cardiaques	1	17	18
Affections hématologiques et du système lymphatique	3	11	14
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	8	9
Affections du système nerveux	1	8	9
Infections et infestations	1	4	5
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	4	4
Affections de la peau et du tissu sous cutané	1	3	4
Affections vasculaires	0	3	3
Investigations	0	3	3
Affections du rein et des voies urinaires	1	2	3
Affections congénitales, familiales et génétiques	2*	0	2*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	1	1
Problèmes de produit	0	1	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	1	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	0	1
TOTAL	13	90	103

Tableau 19 Tableau des effets indésirables par SOC pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD

Ce tableau concerne uniquement les 42 cas pour lesquels le statut DPD est connu.

* 2 effets dans le SOC Affection congénitales qui correspondent au PT « déficit en DPD »

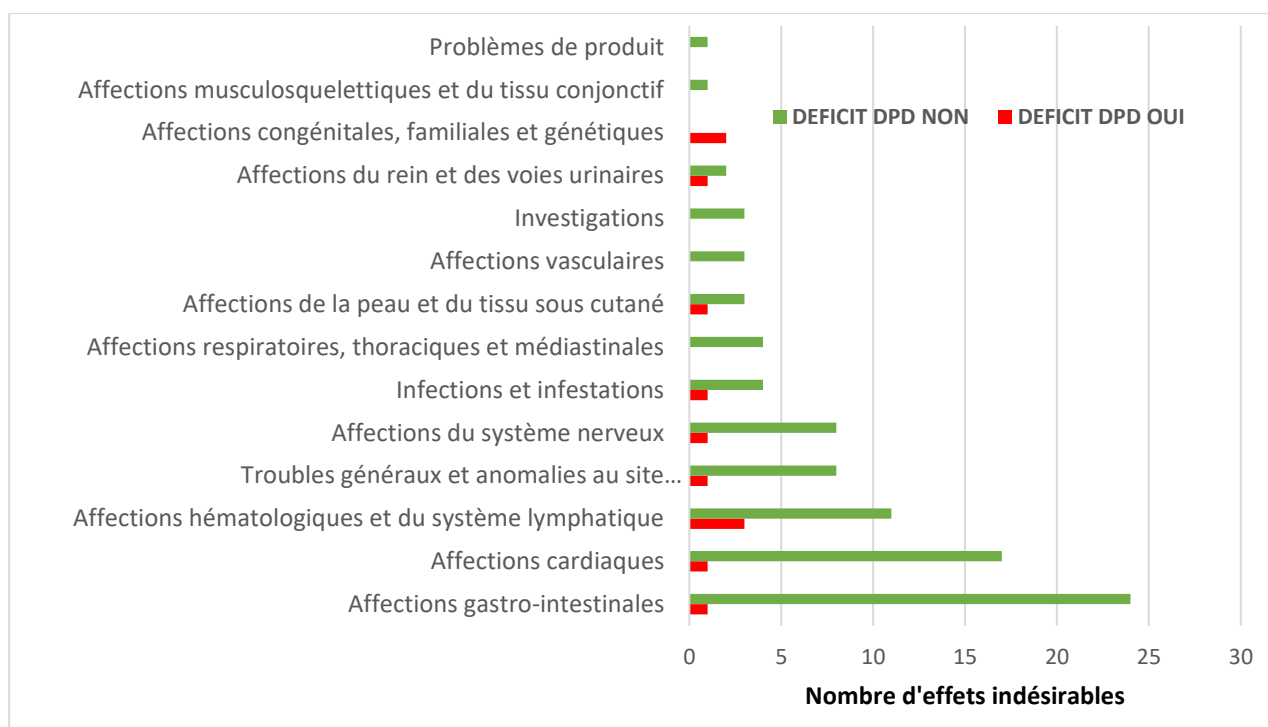


Figure 6 Effets indésirables par SOC pour les cas graves avec recherche de déficit en DPD

Le profil des effets indésirables n'est pas analysé en détail dans ce 3^{ème} rapport de l'enquête 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.

Globalement, comparativement aux précédents rapports de cette enquête, en plus des effets indésirables hématologiques et digestifs qui étaient majoritairement rapportés parmi les cas mentionnant une recherche de déficit en DPD, on note une part importante d'effets indésirables cardiaques et neurologiques. Ces effets correspondent à des cas de troubles coronariens et d'encéphalopathie sous 5-FU, effets indésirables mentionnés au RCP du 5-FU. Le rôle du déficit en DPD dans ces effets fait débat dans la littérature (notamment pour l'encéphalopathie) mais n'est pas probablement pas majeur et n'est retenu à ce jour de manière consensuelle. Dans les précédents rapports de cette enquête, ces effets cardiaques et neurologiques étaient retrouvés dans l'analyse macroscopique mais n'étaient que très peu représentés dans l'analyse ciblée sur la recherche du déficit en DPD. Leur sur-représentation dans la présente analyse est très probablement le fait de la mise en place du dépistage systématique du déficit en DPD, dont le résultat est mentionné plus fréquemment dans les cas de pharmacovigilance.

A noter parmi les effets indésirables cardiaques, un cas de myocardite sous capécitabine et 2 cas de cardiomyopathie de stress (Tako-Tsubo) sous 5-FU, qui pourraient constituer deux potentiels signaux et qui ne sont pas listés aux RCP de ces médicaments.

E. Situations particulières : Erreurs médicamenteuses

Un cas d'erreur médicamenteuse chez un patient de 65 ans sans déficit en DPD, ayant conduit à l'administration d'une perfusion de 4800 mg 5-FU en 46 minutes au lieu de 46 heures, suite à un problème de paramétrage de la pompe. Il y a eu administration de l'antidote VISTOGARD® dès le lendemain (20 doses au total) et absence d'effet indésirable au décours.

F. Données en France : Efudix®

Sur la période 2020, deux cas graves ont été rapportés avec EFUDIX® (cf Tableau 13, cas exclu), sans notion de recherche de déficit en DPD dans le narratif. Il s'agit d'un cas d'impetigo et d'un cas d'hydrocéphalie d'apparition brutale survenant dans les minutes suivants une première application d'EFFUDIX®.

G. Données en France : Ancotil® (flucytosine)

La requête sur les cas graves de la BNPV sur 2020 a retrouvé 4 cas graves pour flucytosine en médicament suspect.

Parmi ces 4 cas graves, aucun ne mentionne de recherche de déficit en DPD. A noter, 1 cas d'agranulocytose survenant à J7 d'un début de traitement par flucytosine, avec évolution très rapidement favorable à l'arrêt. Le rôle de la flucytosine semble probable, néanmoins ce cas ne semble pas compatible avec une toxicité hématologique en lien avec le fluorouracile (métabolite de la flucytosine) en raison du caractère strictement isolé de l'agranulocytose et de normalisation rapide des neutrophiles après l'arrêt de la flucytosine.

H. Analyse de la littérature concernant le suivi thérapeutique pharmacologique du 5-FU

La requête effectuée par l'ANSM a permis d'obtenir 59 articles publiés sur les 3 dernières années. La revue de ces articles a permis d'identifier deux études concernant le suivi thérapeutique pharmacologique du 5-FU.

- Tron C et al. 2021 [19] : les auteurs rapportent leur expérience du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-FU effectué en suivi de routine sur une série de 42 patients entre avril 2019 et juin 2020. L'objectif est d'évaluer l'impact de l'adaptation de posologie effectuée chez les patients partiellement déficitaires en DPD sur l'aire sous la courbe (AUC) du 5-FU, dans le contexte de mise en place du dépistage systématique. Parmi les 42 patients, 49% avaient un déficit partiel en DPD (uracilémie > 16 ng/mL, sans plus de détails sur la profondeur du déficit). Ces patients ayant un déficit partiel en DPD ont tous eu une posologie réduite à la première cure (C1) de 5-FU d'au moins 20%, tout comme 13% des patients n'ayant pas de déficit en DPD.

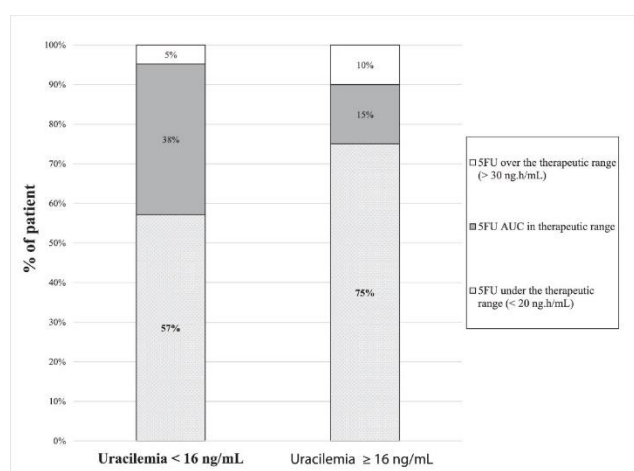


Figure 7 Répartition des patients en fonction des concentrations plasmatiques de 5-FU (par rapport à la zone thérapeutique pour l'AUC), et du déficit l'uracilémie (uracilémie < 16 ng/mL = pas de déficit en DPD) ; issu de Tron et al. 2021

L'analyse montre que 75% des patients ayant un déficit en DPD ont un « sous-dosage » en 5-FU à C1 (AUC en dessous de 20 ng.h/mL) par comparaison à 57% des patients non déficitaires (différence non significative $p=0,28$). Les auteurs concluent que, bien que non significative, cette différence est en faveur d'un sous-dosage à C1 plus fréquent chez les patients déficitaires partiels. Ces données montrent également que 10% des patients ayant un déficit ont un « surdosage » (AUC au-dessus de 30 ng.h/mL) par comparaison à 5% des patients non déficitaires (pas d'analyse statistique). A noter qu'il n'y a pas de données cliniques associées. Au total, cette série montre que les patients ayant un déficit partiel en DPD ont plus tendance à être en dehors de la cible thérapeutique pour le 5-FU, probablement en raison d'une réduction de la posologie non standardisée et d'une variabilité sur la profondeur du déficit partiel (uracilémie entre 16 et 150 ng/mL). Dans ce contexte le STP devrait être systématiquement proposé chez les patients déficitaires et des travaux complémentaires sont nécessaires pour définir des abaques de réduction de posologie.

- ▶ Dolat M et al. 2020 [20] : Les auteurs rapportent leur expérience du STP du 5-FU effectué en routine sur une série de 169 patients entre mars 2018 et juin 2020 majoritairement traités pour un cancer digestif. Il n'y a pas de données cliniques associées. Parmi ces patients, 23 (13%) étaient porteurs d'un déficit partiel en DPD. Le STP du 5-FU lors de la C1 a révélé qu'environ 75% et 90% des patients n'ayant pas de déficit en DPD (uracilémie < 16 ng/mL) et ayant un déficit en DPD (uracilémie > 16 ng/mL) ont des concentrations plasmatiques en 5-FU en dessous de la zone thérapeutique. Les patients ayant un déficit en DPD ont des concentrations significativement plus basses ($p=0.0016$) probablement en lien avec des doses de 5-FU réduites (4050 mg vs 3540 mg ; $p<0.001$). Parmi les 23 patients ayant un déficit en DPD, 9 ont bénéficié d'une augmentation de la posologie du 5-FU lors des cures suivantes.

Au total, ces deux études rétrospectives, incluant des patients majoritairement traités par FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFIRINOX, montrent une sous-exposition importante du 5-FU lors la C1 par rapport à la zone thérapeutique de 20-30 ng.h/mL. Les auteurs mettent en avant une sous-exposition plus importante chez les patients ayant un déficit partiel en DPD, probablement en lien avec une diminution de la posologie. Plus globalement, il y a une plus grande variabilité des concentrations de 5-FU chez les patients déficitaires avec également plus de patients surexposés dans ce groupe. Certains patients ont eu une augmentation de posologie du 5-FU pour les cures suivantes. Ces études ne comportent pas de données cliniques. Ces études renforcent l'intérêt du STP du 5-FU chez tous les patients et plus particulièrement chez les déficitaires en DPD, comme outil complémentaire du dépistage. Le STP du 5-FU est une analyse remboursable par la sécurité sociale. Les limites au développement du STP sont le nombre limité de laboratoires le réalisant en France et les contraintes pré-analytiques, qui sont cependant les mêmes que pour le dosage de l'uracilémie pour le phénotypage de la DPD. Une synthèse sur le STP du 5-FU en France a été effectuée dans le Bulletin du Cancer en 2018 [21]. Des études complémentaires sont également nécessaires pour définir des abaques de réduction de dose en fonction de l'ampleur du déficit partiel en DPD.

VI/ Discussion des résultats

Sur la période de l'année 2020, le nombre de tests réalisés de recherche de déficit en DPD, très vraisemblablement dans le cadre d'un dépistage pré-thérapeutique, est toujours élevé, dans un ordre de grandeur similaire à 2019, même si l'absence de recueil exhaustif ne permet pas de comparer précisément ces deux périodes. Le test réalisé quasi-exclusivement est le phénotypage, le génotypage étant probablement réalisé en plus de ce dernier. 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 285 cas graves a été notifié en 2020 dont 279 cas retenus (similaire à 2018-2019), incluant 23 décès, soit en légère hausse par rapport à 2018-2019. Parmi les cas graves, 44 (15,8%) mentionnaient une notion de recherche de déficit en DPD, dont 5 décès, ont été inclus dans l'analyse ciblée. Le test effectué, lorsque détaillé, était bien le phénotypage, parfois associé à un génotypage. Dans 34 cas graves pour lesquels la temporalité de la recherche du déficit en DPD était détaillée, cela correspondait dans tous les cas à un dépistage pré-thérapeutique excepté pour 3 cas : (i) un cas fatal (notifié en 2020 mais survenu en octobre 2018 avant les recommandations de l'INCa/HAS), concernant une patiente âgée traitée par FOLFINOX pour un cholangiocarcinome et qui s'est finalement révélée être déficitaire partiel en DPD (traitement débuté avant le résultat du dépistage), conduisant à un décès toxique attribuable au 5-FU, qui pourrait être qualifié de « potentiellement évitable » si la dose de 5-FU avait été réduite en regard du déficit en DPD ; (ii) un cas de colite sous capécitabine chez un patient non dépisté (pas de déficit en DPD retrouvé a postériori) ; (iii) un cas de diarrhées sévères sous 5-FU chez un patient non dépisté mais ayant un antécédent de 17 cures de 5-FU bien tolérées (pas de déficit en DPD retrouvé a postériori).

Concernant spécifiquement les 23 cas de décès rapportés sur la période, 8 sont très probablement ou possiblement attribuables à une toxicité typique des fluoropyrimidines, dont 3 pour lesquels l'information du dépistage du déficit en DPD est connue (un cas sous capécitabine sans déficit, un cas sous 5-FU survenu en 2018 avec déficit partiel non dépisté, un cas sous capécitabine avec déficit partiel dépisté et posologie réduite de 25%). L'analyse de l'évolution des cas de décès ou de MEJPV entre 2013 et 2020 montre que, en 2020, il n'y a pas de cas rapportés pour lequel un déficit en DPD n'aurait pas été pris en compte.

Concernant spécifiquement le déficit en DPD, 6 cas graves ont été notifiés chez des patients ayant un déficit partiel en DPD. La posologie de 5-FU ou capécitabine a été réduite entre 25 et 50% lors de la première cure pour 5 cas. Pour le 6^{ème} cas grave, cela correspond au cas de décès où le traitement a été débuté le jour du dépistage et sans en attendre les résultats (cf. ci-dessus). Par ailleurs, il n'y a pas de cas grave rapporté chez des patients ayant un déficit complet en DPD.

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 et d'une application des Conditions de Prescription et Dispensation (CPD) de 2019 concernant le 5-FU et la capécitabine (mention « résultats de l'uracilémie pris en compte » indiquée sur les prescriptions). Il est cependant notable que dans 2 cas graves (évolution favorable), il est spécifiquement mentionné que le dépistage du déficit en DPD n'a pas été effectué et que le statut DPD du patient n'est pas connu (non-respect des nouvelles CPD pour ces 2 cas). Cela concerne 2 cas de traitement par capécitabine. En effet, spécifiquement pour 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. Plusieurs remontées informelles de terrain provenant de pharmacie d'officine sont également en faveur de risque avec une mauvaise connaissance des nouvelles CPD. Il s'agit pourtant d'un point important de sécurisation de ce dispositif de réduction des risques en lien avec les effets cytotoxiques des fluoropyrimidines chez les patients déficients en DPD. La limite principale de cette enquête est essentiellement le nombre relativement faible de cas pour lequel une recherche de déficit en DPD est mentionnée dans le narratif. Avec cette limite il n'a pas été possible d'analyser la grande partie des cas graves rapportés sur la période. Néanmoins, malgré une communication assez importante depuis 2 ans autour de la DPD et une certaine médiatisation autour

de cette problématique, il n'y a sur la période qu'un seul décès toxique notifié et qui pourrait être considéré comme « potentiellement évitable » (cas survenu en octobre 2018).

VII/Conclusions et propositions du CRPV

Ce troisième rapport avait pour objectif d'évaluer l'impact des recommandations de dépistage pré-thérapeutique du déficit en DPD émises par l'INCa/HAS, ainsi que l'application des nouvelles CPD concernant le 5-FU et la capécitabine. Les données du RNPGx montrent un niveau important de réalisation des tests de phénotypage de la DPD sur l'ensemble du territoire (31 laboratoires). Sur les données de pharmacovigilance, c'est bien le phénotypage qui est le test effectué en dépistage pré-thérapeutique sur 2020.

Les données issues de ce rapport, bien que limitées, sont globalement rassurantes sur la réduction des risques liés au déficit en DPD lors d'un traitement par fluoropyrimidines. Sur 2020, il n'a pas été retrouvé de cas rapportés de décès ou de MEJPV pour lequel un déficit en DPD n'aurait pas été pris en compte.

Les points d'attention identifiés sont :

- L'initiation d'une chimiothérapie par 5-FU avant le résultat du dépistage du déficit en DPD (pouvant conduire à des effets indésirables graves voire à un « décès toxique » en cas de déficit en DPD) ;
- L'initiation d'une chimiothérapie par capécitabine, médicament dispensé en pharmacie d'officine, sans dépistage de déficit en DPD. Cela pourrait être possiblement en lien avec une banalisation des risques cytotoxiques de la capécitabine administrée par voie orale.

Le maintien d'une information envers les médecins prescripteurs de fluoropyrimidines et les pharmaciens semblent important.

Le rapporteur propose la clôture de cette enquête dans sa forme actuelle. Une surveillance spécifique des cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital, en lien avec un déficit en DPD, pourrait être poursuivie si nécessaire.

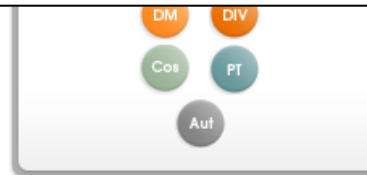
BIBLIOGRAPHIE

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 RNPgX networks]. *Bull Cancer (Paris).* avr 2018;105(4):397-407.
9. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2018;103(2):210-6.
10. Zurayk M, Keung 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

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. Tron C, Lemaitre F, Boisteau E, Sourd SL, Lièvre A. When helping the minority of patients may hurt the majority: The case for DPD phenotyping and 5-fluorouracil therapeutic drug monitoring. *Dig Liver Dis.* févr 2021;53(2):258-60.
20. Dolat M, Macaire P, Goirand F, Vincent J, Hennequin A, Palmier R, et al. Association of 5-FU Therapeutic Drug Monitoring to DPD Phenotype Assessment May Reduce 5-FU Under-Exposure. *Pharmaceuticals.* 23 nov 2020;13(11):416.
21. Lemaitre F, Goirand F, Launay M, Chatelut E, Boyer J-C, Evrard A, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique du 5-fluorouracile : mise au point et recommandations du groupe STP-PT de la SFPT et du GPCO-Unicancer. *Bull Cancer (Paris).* sept 2018;105(9):790-803.

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^[1] 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



MÉDICAMENTS - DEFAUT
QUALITE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

acceptées dans l'Union Européenne.

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

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

En France, les recommandations de l'INCA/HAS datées du 18 décembre 2018¹⁾ restent applicables.

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

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

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



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

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



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

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



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



**INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Mai 2020

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

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

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

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

Résumé

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

Informations complémentaires

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

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

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

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

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

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

Dépistage du déficit en DPD avant initiation d'un traitement

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

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

En France, la prescription et la délivrance des spécialités à base de 5-FU (voie parentérale) et de capécitabine sont subordonnées à l'obtention et la prise en compte de la mesure de l'uracilémie avant l'initiation des traitements. Le prescripteur mentionne sur la prescription « résultats uracilémie pris en compte », et le pharmacien vérifie cette mention lors de la dispensation. Les modalités de dépistage d'un déficit en DPD sont détaillées dans les recommandations de l'INCA/HAS datées du 18 décembre 2018 « Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines », téléchargeable sur e-cancer.fr et has-sante.fr¹.

Génotypage

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

Phénotypage

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

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

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

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

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

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

¹ https://www.has-sante.fr/icms/c_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine

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



**INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Juin 2020

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

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

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

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

Résumé

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

Informations complémentaires

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

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

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

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

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

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

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 03/08/2020

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

NOTICE

ANSM - Mis à jour le : 03/08/2020

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

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT et NOTICE

ANSM - Mis à jour le : 27/05/2019

Consultable sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190527144993/anx_144993_fr.pdf

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



Médicaments à dispensation particulière à l'officine

Rechercher un médicament

Catégories de dispensation particulière ▼



Index des spécialités :

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

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

Imprimer

Questions/Réponses

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

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

16/04/2021

En savoir plus

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

Quiz
Testez vos connaissances

[Haut de page](#)