

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 5-fluorouracile (5-FU) est un analogue de la pyrimidine qui inhibe compétitivement l'enzyme thymidylate synthase (TS), provoquant ainsi une carence en thymine et entraînant l'inhibition de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et une cytotoxicité. Il inhibe également, dans une moindre mesure, la formation d'acide ribonucléique (ARN). Ces effets sont davantage accentués dans les cellules à croissance rapide et peuvent entraîner la mort cellulaire.

La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) constitue l'étape limitante du catabolisme du 5-fluorouracile et joue un rôle majeur dans les schémas d'élimination du 5-fluorouracile (et des substances apparentées). Le traitement des patients atteints de déficit en DPD par du fluorouracile ou des substances apparentées peut donc provoquer une toxicité grave et mortelle.

Bien que le déficit en DPD soit l'un des risques connus de l'utilisation de ces produits et que des analyses génétiques soient recommandées pour déceler le déficit en DPD en présence de médicaments utilisés dans des indications oncologiques, aucun dépistage initial du déficit en DPD n'est actuellement imposé avant d'instaurer le traitement.

En 2014, l'Institut national du cancer (INCA) français a mis au point et lancé un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) d'une durée de 3 ans, dénommé FUSAFE (2015-2017), coordonné par le Groupe de pharmacologie clinique oncologique (GPCO-Unicancer) français et le Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx) français. Le programme FUSAFE avait pour objectif de formuler des recommandations collégiales pour permettre une prescription sécurisée des fluoropyrimidines, sur la base de la détection préliminaire d'un déficit en DPD.

En 2018, l'INCA a entamé un examen approfondi de toutes les données disponibles consacrées aux analyses préliminaires visant à déceler un déficit en DPD et, en décembre 2018, il a publié une recommandation détaillée sur les méthodes les plus appropriées pour dépister un déficit en DPD compte tenu des pratiques cliniques actuelles dans le domaine de l'oncologie.

S'appuyant sur ces recommandations, l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) française a estimé que les informations sur le produit du fluorouracile systémique et de ses promédicaments (capécitabine et tégafer) ne traduisent pas les preuves actuelles des différents tests de dépistage permettant de déceler un déficit en DPD. De plus, le 13 mars 2019, la France a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance, demandant au PRAC d'évaluer la nécessité de prendre des mesures au niveau de l'UE concernant la détection des patients atteints d'un déficit en DPD (notamment par génotypage et/ou phénotypage) parmi les patients traités par du fluorouracile systémique et des substances apparentées au fluorouracile (capécitabine et tégafer) ainsi que de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le risque d'exposition systémique du 5-fluorouracile après administration d'une formulation topique ou après métabolisme de la flucytosine n'ayant pu être totalement exclu, le PRAC a par ailleurs accepté, lors de sa réunion plénière de mars 2019, d'étendre la portée de la procédure de saisine pour inclure ces produits dans l'examen.

Le PRAC a adopté une recommandation le 12 mars 2020, qui a ensuite été examinée par le CHMP, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le 5-fluorouracile administré par voie parentérale et les substances apparentées, telles que la capécitabine et le tégaflur, sont des fluoropyrimidines systémiques qui sont largement utilisées en oncologie en tant qu'éléments centraux d'un grand pourcentage des protocoles de chimiothérapie actuellement mis en place pour lutter contre une grande variété de cancers.

Le 5-fluorouracile est également disponible sous forme de formulations topiques pour traiter la kératose actinique hyperkératosique légèrement palpable et/ou modérément épaisse (grade I/II) chez des patients adultes immunocompétents, ainsi que pour traiter les verrues (5-fluorouracile, solution à 0,5 %) ou encore des lésions cutanées pré-malignes et malignes superficielles, des kératoses, y compris les formes séniles, actiniques et arsenicales, le kératoacanthome, la maladie de Bowen et le carcinome basocellulaire superficiel (5-FU, crème à 5 %).

La flucytosine (5-FC), un autre promédicament du 5-fluorouracile, est spécialement indiquée dans le traitement des infections fongiques systémiques sévères par des agents pathogènes sensibles.

La DPD est la principale enzyme métabolisante du 5-fluorouracile (80 à 85 % de l'élimination catabolique). Son activité fait l'objet d'une grande variabilité, entraînant éventuellement une série de déficits enzymatiques allant de la perte partielle à la perte totale de l'activité enzymatique. Le déficit en DPD est partiellement associé à des polymorphismes génétiques dans son gène DPYD mais peut également avoir d'autres causes. La prévalence d'un déficit partiel et total en DPD dans l'ensemble de la population varie selon les différentes sources et a été estimée entre 3 %-9 % et 0,01 % -0,3 % environ, respectivement.

Le traitement des patients présentant un déficit en DPD par du 5-fluorouracile ou des substances apparentées peut entraîner des effets indésirables graves et potentiellement mortels tels que diarrhée sévère, stomatite, neutropénie et neurotoxicité. La toxicité associée à la fluoropyrimidine chez les patients présentant un déficit en DPD semble être liée à l'activité de la DPD avec les toxicités les plus fortes, souvent potentiellement mortelles, voire fatales, observées chez les patients présentant un déficit total en DPD. Le PRAC est donc d'avis que le rapport bénéfice/risque du 5-fluorouracile administré par voie parentérale et des substances apparentées capécitabine, tégaflur et flucytosine n'est pas favorable chez les patients présentant un déficit total en DPD et, par conséquent, que ces médicaments devraient être contre-indiqués chez les patients présentant un déficit total en DPD connu.

La situation clinique en cas de perte partielle de l'activité de la DPD est moins évidente. Un déficit partiel en DPD est également associé à un risque accru de toxicité grave, mais en l'absence d'un traitement alternatif approprié, les patients peuvent être traités avec prudence. Une réduction de la dose peut être envisagée.

Afin d'évaluer les méthodes d'identification des patients présentant un déficit partiel ou complet en DPD avant le début du traitement et d'atténuer le risque de toxicités graves ou potentiellement mortelles, le PRAC a examiné les données soumises lors de la saisine par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché des produits concernés. Lesdites données concernaient le risque de toxicité associé au déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et les différentes méthodes de dépistage actuellement disponibles pour identifier les patients présentant un déficit en DPD. Le PRAC a en outre examiné une analyse des données EudraVigilance communiquées par l'EMA et des interventions de tiers. Le PRAC a également pris en considération le résultat d'une consultation avec le groupe consultatif scientifique en oncologie et le groupe de travail sur la pharmacogénomique de l'EMA.

L'identification des patients atteints d'un déficit partiel ou total en DPD peut orienter la décision déterminant qui ne devrait pas être traité par des fluoropyrimidines et qui devrait être traité avec une dose réduite, en raison du risque accru de toxicités graves ou potentiellement mortelles. À ce jour, le génotypage et le phénotypage sont considérés comme les meilleures méthodes disponibles pour

identifier les patients présentant un déficit en DPD; cependant, ces deux méthodes ont certaines limites.

Le génotypage ne permet d'identifier que les déficits en DPD associés aux variantes du gène DPYD analysées, alors qu'il apparaît que d'autres variantes rares ou inconnues du gène DPYD, ou encore des facteurs non génétiques, peuvent aussi être impliqués dans une diminution de l'activité de la DPD. Par ailleurs, le génotype DPYD et l'activité de la DPD ne sont que modérément corrélés. Un certain nombre de patients présentant un génotype DPYD hétérozygote ont montré une activité normale de la DPD et pourraient donc être diagnostiqués faux positifs. Cependant, parmi les méthodes de dépistage de la DPD disponibles, le génotypage constitue la technique la plus facile à réaliser, la plus fiable et la mieux appliquée.

Le phénotypage de la DPD peut permettre de surmonter ces problèmes en mesurant directement l'uracile (U), le substrat endogène de la DPD. Des incertitudes subsistent néanmoins quant aux seuils d'uracile indiquant un déficit partiel et total en DPD, ces valeurs n'ayant pas été validées prospectivement. De plus, il convient de noter l'absence de données fiables sur l'innocuité et l'efficacité d'un dosage adaptatif à la suite des résultats d'un test de phénotypage de la DPD.

En l'absence de données comparatives des deux méthodes, le PRAC a proposé que les deux soient mentionnées dans le RCP comme constituant des approches possibles pour identifier les patients présentant un déficit en DPD.

Une analyse préalable au traitement des mutations rares du gène DPYD peut identifier les patients présentant un déficit en DPD.

Les quatre variantes du gène DPYD c.1905+1G>A [aussi connues sous le nom de DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3 peuvent provoquer une absence totale ou une réduction de l'activité enzymatique de la DPD. D'autres variantes rares peuvent également être associées à un risque accru de toxicité grave ou potentiellement mortelle. Les patients possédant certaines variantes DPYD hétérozygotes (y compris les variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) présentent un risque plus élevé de toxicité grave lorsqu'ils sont traités par des fluoropyrimidines. Certaines mutations homozygotes et hétérozygotes composites dans le locus du gène DPYD (par ex., des combinaisons des quatre variantes avec au moins un allèle de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) sont connues pour provoquer une absence complète ou quasi-complète d'activité enzymatique de la DPD.

La prévalence du génotype hétérozygote c.1905+1G>A dans le gène DPYD chez les patients caucasiens est d'environ 1 %, de 1,1 % pour c.2846A>T, de 2,6 à 6,3 % pour les variantes c.1236G>A/HapB3 et de 0,07 à 0,1 % pour c.1679T>G. Les données sur la prévalence des quatre variantes DPYD au sein d'autres populations que la population caucasienne sont limitées. Pour l'heure, les quatre variantes DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont considérées comme quasiment absentes chez les populations d'origine africaine (-américaine) ou asiatique.

Parmi les nombreuses méthodes de phénotypage étudiées jusqu'à présent, la mesure des concentrations d'uracile dans le sang a été identifiée comme étant la plus utile sur le plan clinique. Pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD, il est recommandé de mesurer les concentrations du substrat endogène de la DPD, l'uracile (U), dans le sang avant de débuter le traitement. Des concentrations élevées d'uracile avant le traitement sont associées à un risque accru de toxicité. Malgré les incertitudes relatives aux seuils d'uracile indiquant un déficit total et partiel en DPD, une concentration sanguine d'uracile ≥ 16 ng/mL et < 150 ng/mL doit être considérée comme indiquant un déficit partiel en DPD et associée à un risque accru de toxicité de la fluoropyrimidine. Une concentration d'uracile dans le sang ≥ 150 ng/mL devrait être considérée comme indiquant un déficit

total en DPD et associée à un risque de toxicité potentiellement mortelle ou fatale de la fluoropyrimidine. Afin de mieux caractériser les seuils du déficit en DPD et l'ajustement optimal de la dose correspondant, des recherches supplémentaires doivent encore être menées.

En plus des analyses préventives de la DPD, le suivi thérapeutique des médicaments (TDM) appliqué aux concentrations de 5-fluorouracile dans le sang est l'une des stratégies recommandées pour optimiser le dosage du 5-fluorouracile. Pour les patients traités par 5-fluorouracile (voie intraveineuse), le TDM peut donc constituer une méthode complémentaire précieuse aux méthodes préliminaires de détection du déficit en DPD comme le phénotypage ou le génotypage et parer aux connaissances limitées sur l'innocuité et l'efficacité d'une dose réduite. La combinaison du phénotypage ou du génotypage préliminaire et du TDM peut améliorer le rapport bénéfice/risque du traitement à base de 5-fluorouracile. Par conséquent, des informations sur le TDM sont incluses dans le RCP des produits contenant du 5-fluorouracile (voie intraveineuse). Le suivi TDM n'est pas considéré comme utile pour les patients traités par capécitabine car l'exposition systémique à la capécitabine et à ses métabolites dans le plasma semble être peu prédictive de l'innocuité et de l'efficacité.

Les nouvelles recommandations concernant les analyses de la DPD avant un traitement sont considérées représenter un changement important de la pratique actuelle en ce qui concerne les médicaments et doivent être communiquées aux professionnels des soins de santé concernés par le biais d'une communication directe (DHPC).

Le traitement optimal des patients présentant un déficit partiel en DPD ainsi que la meilleure méthode d'analyse pour identifier les patients présentant un risque accru de toxicité grave restent incertains et doivent faire l'objet de recherches plus approfondies. Les TMM et les autres parties prenantes concernées, y compris le monde universitaire, sont invités à poursuivre leurs recherches en se concentrant sur les lacunes et les incertitudes actuelles dans les connaissances, ce qui inclut, mais sans s'y limiter, la meilleure méthode d'analyse pour identifier les patients à risque de toxicité grave associée à la DPD, la dose optimale pour les patients testés positifs à un déficit partiel en DPD, les résultats cliniques en termes d'efficacité (SG, SSP) et d'innocuité (fréquence de la toxicité \geq grade 3) chez les patients présentant un déficit partiel en DPD, la fiabilité des seuils supérieur (> 150 ng/mL) et inférieur (≤ 16 ng/mL) proposés pour l'uracilémie afin de distinguer les patients présentant une activité normale de la DPD, un déficit partiel en DPD et un déficit total en DPD, et la mise en œuvre de la recommandation relative au dépistage des patients présentant un déficit en DPD et au recours au TDM dans les différents États membres de l'UE.

Contrairement à l'exposition à la fluoropyrimidine dans le cancer, la disponibilité systémique du 5-fluorouracile après une application topique est généralement très faible. Chez les patients traités par une formulation à 5 % de fluorouracile, avec des concentrations plasmatiques de 5-fluorouracile mesurables et des points de données suffisants pour calculer les paramètres pharmacocinétiques, l'ASC oscillait de 14,507 à 37,518 ng-h/mL, ce qui est 100 à 1 000 fois inférieur à l'ASC recommandée pour les traitements anticancéreux à base de fluoropyrimidine. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque des formulations topiques de 5-fluorouracile dans toutes les indications autorisées reste inchangé et l'analyse de la DPD avant l'instauration du traitement n'est pas requise chez les patients traités par 5-fluorouracile par voie topique. Le PRAC a néanmoins estimé que des informations devraient être communiquées dans les informations sur le produit de ces médicaments afin d'indiquer le faible risque pour les patients présentant un déficit en DPD et le risque potentiellement plus élevé en cas d'exposition systémique.

Le fluorouracile est un métabolite de la flucytosine. La DPD est une enzyme essentielle impliquée dans le métabolisme et l'élimination du fluorouracile et, bien que seule une petite quantité de flucytosine soit métabolisée en fluorouracile, le risque de toxicités graves induites par le fluorouracile en raison d'un déficit en DPD ne peut pas être totalement exclu. Sur cette base, le PRAC a estimé que la

flucytosine ne devrait pas être utilisée chez les patients ayant un déficit total en DPD connu. De plus, la détermination de l'activité de la DPD peut être envisagée lorsque la toxicité du médicament est confirmée ou suspectée. En cas de suspicion de toxicité médicamenteuse, un arrêt du traitement devra être envisagé. Le PRAC a recommandé que ces informations soient transmises aux professionnels des soins de santé concernés par le biais d'une communication directe (DHPC). Dans la mesure où les infections fongiques doivent être traitées rapidement, une instauration tardive de la flucytosine est jugée inappropriée et, par conséquent, l'analyse de la DPD avant le traitement n'est pas requise.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance pour les médicaments contenant du 5-fluorouracile et des substances apparentées.
- Le PRAC a examiné la totalité des données présentées au cours de cet examen concernant le risque de toxicité associé au déficit en dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD) et les différentes méthodes de dépistage actuellement disponibles pour identifier les patients présentant un déficit en DPD. Ces données incluaient les réponses soumises par écrit par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, une analyse des données EudraVigilance par l'EMA, des interventions de tiers, ainsi que le résultat de la consultation avec le groupe consultatif scientifique en oncologie et le groupe de travail sur la pharmacogénomique de l'EMA.
- Le PRAC a confirmé les connaissances actuelles selon lesquelles l'utilisation du 5-fluorouracile pour un usage systémique et des substances apparentées chez des patients présentant un déficit en DPD est associée à un risque accru de toxicité.
- Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque du 5-fluorouracile (voie intraveineuse) et des substances apparentées capécitabine, tégafer et flucytosine est défavorable chez les patients présentant un déficit total en DPD et a confirmé que ces médicaments devraient être contre-indiqués chez les patients présentant un déficit total en DPD connu. Le PRAC a également conclu que les patients présentant un déficit partiel en DPD devaient être traités avec une dose initiale adaptée.
- Afin de minimiser le risque de toxicité accrue, le PRAC a recommandé qu'une analyse du déficit en DPD soit réalisée avant l'instauration du traitement. Le PRAC a estimé que le génotypage et le phénotypage via l'évaluation des analyses des concentrations sanguines d'uracile étaient actuellement les méthodes les plus appropriées pour identifier les patients présentant un déficit en DPD. Bien que ces deux méthodes aient leurs limites, le PRAC est convenu que les informations sur le produit des médicaments contenant du 5-fluorouracile (voie intraveineuse), de la capécitabine et du tégafer devraient traiter de ces deux méthodes d'analyse et inviter à prendre connaissance des directives cliniques applicables.
- Dans le cas des patients nécessitant un traitement par flucytosine, le PRAC a estimé que les analyses de la DPD avant l'instauration du traitement ne seraient pas compatibles avec la nécessité de traiter immédiatement des infections à levures et fongiques systémiques, et est donc convenu qu'il n'est pas obligatoire de procéder à une analyse du déficit en DPD avant de débiter le traitement.

- Compte tenu de la faible disponibilité systémique du 5-fluorouracile après une application topique, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des formulations topiques de 5-fluorouracile reste inchangé dans toutes les indications autorisées, mais que les informations sur le risque de toxicité chez les patients présentant un déficit en DPD en cas d'exposition systémique doivent être mentionnées dans les informations sur le produit.
- Le PRAC est également convenu de communications directes aux professionnels des soins de santé (DHCP), ainsi que d'un calendrier indiquant leur diffusion.

Au vu des informations qui précèdent, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des produits contenant du 5-fluorouracile et les substances apparentées capécitabine, tégaflur et flucytosine reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du 5-fluorouracile ou les substances apparentées capécitabine, flucytosine et tégaflur.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.