

**Bilag II**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

5-fluoruracil (5-FU) er en pyrimidin-analog, der kompetitivt hæmmer enzymet thymidylatsyntase, hvilket medfører thyminmangel og forårsager hæmning af dna-syntesen og cytotoxicitet. Det hæmmer også i mindre grad dannelsen af rna. Disse virkninger er tydeligst i hurtigt voksende celler og kan medføre celledød.

Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) er det hastighedsbegrænsende trin i 5-fluorouracils katabolisme og spiller en central rolle i elimineringen af 5-fluoruracil (og relaterede stoffer). Behandling af DPD-deficiente patienter med fluoruracil eller relaterede stoffer kan derfor medføre alvorlig og dødelig toksicitet.

Selvom DPD-mangel er en kendt risiko ved brug af disse lægemidler, og selvom genetisk test anbefales hos DPD-deficiente patienter, der skal behandles med lægemidler, som bruges i onkologiske indikationer, findes der aktuelt ikke noget krav om initial screening for DPD-mangel før behandlingsstart.

I 2014 oprettede og lancerede det franske cancerinstitut (INCA) et 3-årigt klinisk forskningsprogram i hospitalsregi, FUSAFE (2015-2017), der blev koordineret af franske *Groupe de pharmacologie clinique oncologique* (GPCO-Unicancer) og det franske netværk for farmakogenetik (RNPGx). Formålet med FUSAFE var at udarbejde kollegiale anbefalinger med henblik på sikker ordinerings af fluoropyrimidiner baseret på en diagnosticering af DPD-mangel før behandlingsstart.

I 2018 påbegyndte INCA en grundig gennemgang af alle foreliggende data relateret til testning for DPD-mangel før behandlingsstart, og i december 2018 offentliggjorde instituttet en detaljeret anbefaling af de mest hensigtsmæssige metoder til screening for DPD-mangel i lyset af de aktuelle kliniske praksisser inden for onkologi.

På grundlag af disse anbefalinger vurderede den franske lægemiddelstyrelse (ANSM), at produktinformationen for systemisk fluoruracil og dets prodrugs (capecitabin og tegafur) ikke afspejler den aktuelle evidens for de forskellige test til påvisning af DPD-mangel, og den 13. marts 2019 indledte Frankrig en indbringelsesprocedure på baggrund af lægemiddelovervågningsdata, jf. artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, og bad PRAC om at vurdere behovet for tiltag på EU-niveau vedrørende påvisning af DPD-mangel (især ved hjælp af genotype- og/eller fænotypebestemmelse) hos patienter, der behandles med systemisk fluoruracil og fluoruracil-relaterede stoffer (capecitabin og tegafur), og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for de pågældende produkter bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Da risikoen for systemisk eksponering for 5-fluoruracil efter applicering af topiske formuleringer eller efter metabolisering af flucytosin ikke kan udelukkes fuldstændigt, aftalte PRAC desuden på sit plenarmøde i marts 2019 at udvide indbringelsesproceduren til også at omfatte disse produkter.

PRAC har den 12. marts 2020 vedtaget en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CHMP, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

## Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Parenteralt 5-fluoruracil og relaterede stoffer, f.eks. capecitabin og tegafur, er systemiske fluoropyrimidiner, der i vidt omfang anvendes inden for onkologi som den centrale komponent i en stor del af de aktuelle kemoterapibehandlinger inden for et bredt spektrum af kræftsygdomme.

5-fluoruracil fås også som topiske formuleringer til behandling af let palpabel og/eller moderat tyk hyperkeratotisk aktinisk keratose (grad I/II) hos immunkompromitterede voksne patienter samt til behandling af vorter (5-fluoruracil, 0,5 %-opløsning) og behandling af overfladiske præmaligne og

maligne hudlæsioner, keratoser (herunder senil og aktinisk keratose samt arsenik-keratose), keratoakantomer, Bowens sygdom og overfladiske basalcellekarcinomer (5-fluoruracil, 5 %-creme).

Flucytosin (5-FC), et andet prodrug for 5-fluoruracil, er specifikt indiceret til svære systemiske svampeinfektioner med følsomme patogener.

DPD er det primære enzym, der metaboliserer 5-fluoruracil (80-85 % af den kataboliske clearance). Dets aktivitet er meget variabel, hvilket medfører et muligt enzymmangelinterval, der går fra partielt til fuldstændigt tab af enzymaktivitet. DPD-mangel er delvis knyttet til genetiske polymorfier i DPYD-genet, men kan også skyldes andre ting. Prævalensen af partiel og fuldstændig DPD-mangel i den samlede befolkning varierer mellem forskellige kilder og er skønnet til hhv. ca. 3-9 % og 0,01-0,3 %.

Behandling af DPD-deficiente patienter med 5-fluoruracil eller relaterede stoffer kan medføre alvorlige og livstruende bivirkninger som f.eks. svær diarré, stomatitis, neutropeni og neurotoksicitet. Fluoropyrimidin-associeret toksicitet hos patienter med DPD-mangel synes at korrelere med DPD-aktiviteten, idet de sværeste tilfælde af toksicitet, der ofte er livstruende eller endog dødelige, ses hos patienter med fuldstændig DPD-mangel. PRAC vurderer derfor, at benefit/risk-forholdet for parenteralt 5-fluoruracil og de relaterede stoffer capecitabin, tegafur og flucytosin ikke er positivt hos patienter med fuldstændig DPD-mangel, og at disse lægemidler derfor bør kontraindiceres hos patienter med kendt fuldstændig DPD-mangel.

Den kliniske situation ved partielt tab af DPD-aktivitet er mindre tydelig. Partiel DPD-mangel er også forbundet med en øget risiko for svær toksicitet, men da der ikke findes andre egnede behandlinger, kan patienter behandles med forsigtighed. En reduktion af dosis kan overvejes.

Med henblik på at evaluere metoder til identificering af patienter med partiel eller fuldstændig DPD-mangel før påbegyndelse af behandling og minimere risikoen for alvorlig eller livstruende toksicitet har PRAC gennemgået de data, som indehaverne af markedsføringstilladelse for de pågældende produkter har indsendt under indbringelsesproceduren, vedrørende risikoen for toksicitet forbundet med DPD-mangel og de forskellige aktuelt tilgængelige screeningsmetoder til identificering af DPD-deficiente patienter samt en EMA-analyse af data fra EudraVigilance og indlæg fra tredjeparter. PRAC tog også hensyn til udfaldet af en høring af den videnskabelige rådgivende gruppe inden for onkologi og EMA's farmakogenomiske arbejdsgruppe.

Identificering af fuldstændigt eller partielt DPD-deficiente patienter kan vejlede lægerne i vurderingen af, hvem der ikke bør behandles med fluoropyrimidiner, og hvem der bør behandles med en reduceret dosis som følge af en øget risiko for alvorlig eller livstruende toksicitet. Geno- og fænotypebestemmelse anses indtil videre som de bedste tilgængelige metoder til identificering af DPD-deficiente patienter, men begge metoder har visse begrænsninger.

Genotypebestemmelse kan kun identificere DPD-mangler, der er forbundet med de testede DPYD-varianter, selvom det lader til, at andre sjældne eller ukendte DPYD-varianter eller ikke-genetiske faktorer også kan være involveret i nedsat DPD-aktivitet. Desuden korrelerer DPYD-genotype og DPD-aktivitet kun i moderat grad. Det er påvist, at en række patienter med heterozygot DPYD-genotype udviser normal DPD-aktivitet og derfor kan blive diagnosticeret falsk-positive. Blandt de tilgængelige DPD-screeningsmetoder er genotypebestemmelse imidlertid den nemmeste at udføre, og det er den mest solide og bedst implementerede teknik.

DPD-fænotypebestemmelse kan løse disse udfordringer gennem direkte måling af det endogene DPD-substrat uracil (U). Der hersker dog usikkerhed om de *cut off*-niveauer for uracil, der definerer fuldstændig og partiel DPD-mangel, da disse ikke er blevet prospektivt valideret. Derudover mangler der robuste data om både sikkerhed og virkning ved at tilpasse dosis ud fra resultatet af DPD-fænotypebestemmelsen.

Da der mangler data til sammenligning af de to metoder har PRAC foreslået, at de begge medtages i produktresuméet som mulige tilgange til identificering af DPD-deficiente patienter.

Testning for sjældne mutationer i DPYD-genet før behandlingsstart kan identificere patienter med DPD-mangel.

De fire DPYD-varianter c.1905+1G>A [også kaldet DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 kan forårsage fuldstændigt ophør eller reduktion af DPD-enzymaktivitet. Andre sjældne varianter kan også være forbundet med en øget risiko for alvorlig eller livstruende toksicitet. Patienter med visse heterozygote DPYD-varianter (herunder c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) har øget risiko for alvorlig toksicitet, når de behandles med fluoropyrimidiner. Man ved, at visse homozygote og sammensatte heterozygote mutationer i DPYD-genets locus (f.eks. kombinationer af de fire varianter med mindst én allel af c.1905+1G>A eller c.1679T>G) medfører fuldstændigt eller næsten fuldstændigt ophør af DPD-enzymaktivitet.

Frekvensen af den heterozygote c.1905+1G>A-genotype i DPYD-genet hos kaukasiske patienter er ca. 1 %, 1,1 % for c.2846A>T, 2,6-6,3 % for c.1236G>A/HapB3 og 0,07-0,1 % for c.1679T>G. Der er kun begrænsede data om frekvensen af de fire DPYD-varianter i andre populationer end den kaukasiske. For øjeblikket anses de fire DPYD-varianter (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) for at være stort set fraværende i afrikanske (-amerikanske) og asiatiske befolkninger.

Blandt de mange metoder til fænotypebestemmelse, der hidtil er undersøgt, er måling af uracilniveaue i blod identificeret som den klinisk mest nyttige. Ved fænotypekarakterisering af DPD-mangel anbefales måling af de præterapeutiske niveauer af det endogene DPD-substrat uracil i blodet. Forhøjede uracilkoncentrationer før behandling er forbundet med en øget risiko for toksicitet. På trods af usikkerheden om de uracilgrænseværdier, der kan definere fuldstændig og partiel DPD-mangel, bør et bloduracilniveau på  $\geq 16$  ng/ml og  $< 150$  ng/ml anses som en indikator for partiel DPD-mangel og som værende forbundet med en øget risiko for fluoropyrimidintoksicitet. Et bloduracilniveau på  $\geq 150$  ng/ml bør anses som en indikator for fuldstændig DPD-mangel og som værende forbundet med en risiko for livstruende eller dødelig fluoropyrimidintoksicitet. Der er behov for endnu mere forskning, så *cut off*-niveauerne for DPD-mangel og den relaterede optimale dosisjustering kan karakteriseres bedre.

Med henblik på optimering af doseringen af 5-fluoruracil anbefales serummonitorering af 5-fluoruracilniveaue i blodet i tillæg til forebyggende DPD-testning. For patienter, der behandles med 5-fluoruracil (intravenøst), kan serummonitorering derfor være en værdifuld supplerende metode til de detektionsmetoder, der anvendes før behandlingsstart (f.eks. fæno- og genotypebestemmelse), og afhjælpe den begrænsede viden om sikkerhed og virkning ved en reduceret dosis. Ved at kombinere fænotype- eller genotypebestemmelse før behandlingsstart med serummonitorering kan man forbedre benefit/risk-forholdet for 5-fluorouracilbaseret behandling. Derfor medtages der information om serummonitorering i produktresuméet for lægemidler, der indeholder 5-fluoruracil (til intravenøs anvendelse). Serummonitorering anses ikke som nyttigt hos patienter i behandling med capecitabin, da den systemiske eksponering for capecitabin og capecitabin-metabolitter i plasma synes at være en ringe prædikator for sikkerhed og virkning.

De nye anbefalinger for DPD-testning før behandlingsstart anses som en vigtig ændring af den aktuelle praksis i forhold til lægemidlerne og bør kommunikerer til relevante sundhedspersoner via et direkte brev til disse (DHPC).

Det er fortsat usikkert, hvilken behandling af patienter med partiel DPD-mangel der er den bedste, ligesom det er usikkert, hvilken testmetode der er bedst til at identificere patienter med øget risiko for alvorlig toksicitet; dette bør undersøges nærmere. Indehavere af markedsføringstilladelse og andre

relevante interessenter, herunder forskere, opfordres til at gennemføre yderligere forskning og fokusere på de aktuelle mangler og usikkerheder i vores viden, herunder bl.a. den bedste metode til identificering af patienter med risiko for alvorlig DPD-associeret toksicitet, optimal dosering hos patienter, der er testet positive for partiel DPD-mangel, klinisk resultat mht. virkning (samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse) og sikkerhed (frekvens af  $\geq$  grad 3-toksicitet) hos patienter med partiel DPD-mangel samt soliditeten af de foreslåede øvre ( $> 150$  ng/ml) og nedre ( $\leq 16$  ng/ml) *cut off*-værdier for uracilæmi mhp. at kunne skelne mellem patienter med normal DPD-aktivitet, partiel DPD-mangel og fuldstændig DPD-mangel; ligeledes anbefales EU's medlemsstater at screene patienter for DPD-mangel og bruge serummonitorering.

I modsætning til fluoropyrimidin-eksponering ved kræftsygdom er den systemiske tilgængelighed af 5-fluoruracil typisk meget lav efter topisk applicering. Hos patienter, der blev behandlet med 5%-fluoruracil-formuleringen, og som havde målbare plasmakoncentrationer af 5-fluoruracil og tilstrækkeligt med datapunkter til beregning af farmakokinetiske parametre, var AUC 14,507-37,518 ng-t/ml, hvilket er 100-1.000 gange lavere end det anbefalede AUC for fluoropyrimidin-baseret terapi ved kræftsygdom. Benefit/risk-forholdet for topiske 5-fluoruracil-formuleringer i alle godkendte indikationer er derfor fortsat uændret, og DPD-testning før behandlingsstart er ikke påkrævet for patienter, der behandles med topisk 5-fluoruracil. PRAC er af den opfattelse, at den lave risiko for patienter med DPD-mangel og den potentielt højere risiko ved systemisk eksponering bør medtages i produktinformationen for disse lægemidler.

Fluoruracil er en metabolit af flucytosin. DPD er et vigtigt enzym, der er involveret i metaboliseringen og elimineringen af fluoruracil, og selvom kun en lille mængde flucytosin metaboliseres til fluoruracil, kan risikoen for fluoruracil-induceret alvorlig toksicitet som følge af DPD-mangel ikke helt udelukkes. På denne baggrund finder PRAC, at flucytosin ikke bør anvendes hos patienter med kendt fuldstændig DPD-mangel. Desuden kan bestemmelse af DPD-aktivitet overvejes i de tilfælde, hvor lægemiddeltoksicitet bekræftes eller mistænkes. Ved mistanke om lægemiddeltoksicitet bør det overvejes at seponere behandlingen. PRAC anbefaler, at denne information kommunikeres til relevante sundhedspersoner gennem udsendelse af et direkte brev (DHPC). Da svampeinfektioner bør behandles hurtigt, er det ikke hensigtsmæssigt at udskyde behandlingen med flucytosin, og derfor er DPD-testning før behandlingsstart ikke påkrævet.

### **Begrundelser for PRAC's anbefaling**

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- I henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF har PRAC behandlet sagen på grundlag af data fra bivirkningsovervågning af lægemidler indeholdende 5-fluoruracil og relaterede stoffer.
- PRAC har gennemgået alle de oplysninger, der er indsendt i forbindelse med gennemgangen, i forhold til den risiko for toksicitet, der er forbundet med dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD)-mangel, og de forskellige screeningsmetoder, der aktuelt er tilgængelige til identificering af patienter med DPD-mangel. Oplysningerne omfatter de skriftlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse, en EMA-analyse af data fra EudraVigilance, tredjepartsindlæg samt udfaldet af en høring af den videnskabelige rådgivende gruppe inden for onkologi og EMA's farmakogenomiske arbejdsgruppe.
- PRAC bekræfter den aktuelle viden i forhold til, at den systemiske anvendelse af 5-fluoruracil og relaterede stoffer hos patienter med DPD-mangel er forbundet med en øget risiko for toksicitet.

- PRAC vurderer derfor, at benefit/risk-forholdet for 5-fluoruracil (intravenøst) og de relaterede stoffer capecitabin, tegafur og flucytosin er negativt hos patienter med fuldstændig DPD-mangel, og at disse lægemidler bør kontraindiceres hos patienter med kendt fuldstændig DPD-mangel. PRAC vurderer også, at patienter med partiel DPD-mangel bør behandles med en justeret startdosis.
- For at minimere risikoen for øget toksicitet anbefaler PRAC, at testning for DPD-mangel udføres før behandlingsstart. PRAC finder, at fæno- og genotypebestemmelse gennem evaluering af uracilniveaet i blod aktuelt er de mest egnede metoder til identificering af patienter med DPD-mangel. Selvom begge metoder rummer begrænsninger, vurderer PRAC, at der i produktinformationen for lægemidler, der indeholder 5-fluoruracil (intravenøst), capecitabin og tegafur, bør informeres om disse to testmetoder og vejledes i gældende kliniske retningslinjer.
- Hvad angår patienter, der har behov for behandling med flucytosin, finder PRAC, at DPD-testning før behandlingsstart ikke er kompatibelt med behovet for øjeblikkelig behandling ved systemiske gær- og svampeinfektioner, og udvalget vurderer derfor, at testning for DPD-mangel før behandlingsstart ikke er påkrævet.
- I betragtning af den lave systemiske tilgængelighed af 5-fluoruracil efter topisk applicering konkluderer PRAC, at benefit/risk-forholdet for topiske 5-fluoruracil-formuleringer fortsat er uændret i alle godkendte indikationer, men at der i produktinformationen bør indføres oplysninger om risikoen for toksicitet hos DPD-deficiente patienter i tilfælde af systemisk eksponering.
- PRAC vedtog i tillæg hertil udsendelse af et direkte brev til sundhedspersoner samt en tidsplan herfor.

I lyset af ovenstående er udvalget af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende 5-fluoruracil og de relaterede stoffer capecitabin, tegafur og flucytosin fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.

Udvalget anbefaler som følge heraf, at betingelserne for markedsføringstilladelse ændres for lægemidler indeholdende 5-fluoruracil eller de relaterede stoffer capecitabin, tegafur og flucytosin.

### **CHMP's udtalelse**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.