

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

5-fluorouracil (5-FU) is een pyrimidine-analoog die het enzym thymidine-synthase (TS) competitief remt, waardoor een thymine-tekort ontstaat waardoor de synthese en cytotoxiciteit van desoxyribonucleïnezuur (DNA) wordt geremd. Ook de vorming van ribonucleïnezuur (RNA) wordt in mindere mate geremd. Deze effecten zijn het sterkst in snel groeiende cellen en kunnen leiden tot celdood.

Dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) is de beperkende stap van het katabolisme van 5-fluorouracil en heeft een spilfunctie in eliminatiepatronen van 5-fluorouracil (en aanverwante stoffen). De behandeling van patiënten met DPD-deficiëntie met fluorouracil of verwante stoffen kan daarom leiden tot ernstige en fatale toxiciteit.

Hoewel DPD-deficiëntie een bekend risico is voor het gebruik van deze producten en genetisch testen wordt aanbevolen voor DPD-deficiëntie voor geneesmiddelen die worden gebruikt bij oncologische indicaties, is momenteel geen voorafgaande screening op DPD-deficiëntie verplicht vóór aanvang van de behandeling.

In 2014 heeft het Franse instituut voor kanker (INCA) een driejarig klinisch onderzoeksprogramma voor ziekenhuizen (PHRC) FUSAFE (2015-2017) gestart en gelanceerd, gecoördineerd door de Franse groep voor klinische onco-farmacologie (GPCO-Unicancer) en het Franse netwerk voor farmacogenetica (RNPGx). Het doel van FUSAFE was om collegiale aanbevelingen uit te werken om een veilig voorschrijven van fluoropyrimidines mogelijk te maken, op basis van voorafgaande detectie van DPD-deficiëntie.

In 2018 startte INCA een diepgaande evaluatie van alle beschikbare gegevens met betrekking tot voorafgaande tests om een DPD-tekort op te sporen. In december 2018 publiceerde het instituut een gedetailleerde aanbeveling over de meest geschikte methoden om DPD-tekorten te screenen met het oog op de huidige klinische praktijken in de oncologie.

Op basis van deze aanbevelingen was het Franse Geneesmiddelenbureau (ANSM) van mening dat de productinformatie van systemische fluorouracil en bijbehorende pro-drugs (capecitabine en tegafur) niet overeenkomt met het huidige bewijs over de verschillende screeningstests voor het opsporen van DPD-deficiëntie. Op 13 maart 2019 initieerde Frankrijk een verwijzing op grond van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG als gevolg van geneesmiddelbewakingsgegevens, met het verzoek aan het PRAC om te beoordelen of actie op EU-niveau moet worden ondernomen met betrekking tot de opsporing van patiënten met een DPD-deficiëntie (met name door genotypering en/of fenotypering) bij patiënten die worden behandeld met systemische fluorouracil en fluorouracil-gerelateerde stoffen (capecitabine en tegafur) en een aanbeveling te geven over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Aangezien het risico op systemische blootstelling van 5-fluorouracil na toediening door lokale formulering of na metabolisme van flucytosine niet volledig kon worden uitgesloten, stemde het PRAC tijdens haar plenaire vergadering van maart 2019 verder in om de reikwijdte van de verwijzingsprocedure uit te breiden tot deze producten in de beoordeling.

Het PRAC nam op 12 maart 2020 een aanbeveling aan die vervolgens werd beoordeeld door het CHMP, in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

## **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

Parenterale 5-fluorouracil en verwante stoffen zoals capecitabine en tegafur zijn systemische fluoropyrimidines die veel worden gebruikt in de oncologie als de centrale therapie van een groot aantal van de huidige chemotherapiebehandelingen in een breed spectrum aan kankervormen.

5-fluorouracil is ook verkrijgbaar als lokale formulering voor de behandeling van licht palpabele en/of matig dikke hyperkeratotische actinische keratose (graad I/II) bij immunocompetente volwassen patiënten, evenals voor de behandeling van wratten (5-fluorouracil, 0,5% oplossing) of de behandeling van oppervlakkige premaligne en maligne huidlaesies; keratosen waaronder seniele, actinische en arseenvormen, keratoacanthoom, morbus Bowen en oppervlakkig basaalcelcarcinoom (5-FU, 5% crème).

Flucytosine (5-FC), een andere prodrug van 5-fluorouracil, is specifiek geïndiceerd voor ernstige systemische mycosis met gevoelige pathogenen.

DPD is het belangrijkste metaboliserende enzym van 5-fluorouracil (80-85% van de katabole klaring). De activiteit ervan is onderhevig aan een grote variabiliteit, wat resulteert in een mogelijke reeks enzymatische tekortkomingen, van gedeeltelijk tot volledig verlies van enzymactiviteit. DPD-deficiëntie is gedeeltelijk gekoppeld aan genetische polymorfismen in het gen *DPYD* hiervan, maar kan ook andere oorzaken hebben. De prevalentie van gedeeltelijke en volledige DPD-deficiëntie in de gehele populatie varieert tussen verschillende bronnen en wordt geschat op respectievelijk ongeveer 3%-9% en 0,01%-0,3%.

Behandeling van patiënten met DPD-deficiëntie met 5-fluorouracil of aanverwante stoffen kan leiden tot ernstige en levensbedreigende bijwerkingen zoals ernstige diarree, stomatitis, neutropenie en neurotoxiciteit. Fluoropyrimidine-geassocieerde toxiciteit bij patiënten met DPD-deficiëntie lijkt te correleren met DPD-activiteit met de sterkste, vaak levensbedreigende of zelfs dodelijke toxiciteiten die worden waargenomen bij patiënten met volledige DPD-deficiëntie. Het PRAC is daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van parenterale 5-fluorouracil en de verwante stoffen capecitabine, tegafur en flucytosine niet gunstig is voor patiënten met volledige DPD-deficiëntie en daarom moeten deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met bekend volledig DPD-tekort.

De klinische situatie in geval van gedeeltelijk verlies van DPD-activiteit is minder duidelijk. Gedeeltelijke DPD-deficiëntie wordt ook geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige toxiciteit, maar bij gebrek aan een geschikte alternatieve behandeling kunnen patiënten voorzichtig worden behandeld. Een dosisverlaging kan worden overwogen.

Om methoden te evalueren om patiënten met een gedeeltelijke of volledige DPD-deficiëntie voorafgaand aan de behandeling te identificeren en het risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteiten te verminderen, heeft het PRAC de gegevens beoordeeld die tijdens de verwijzing door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen van de betrokken producten zijn ingediend in verband met het risico van toxiciteit geassocieerd met dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) -deficiëntie en de verschillende screeningsmethoden die momenteel beschikbaar zijn om patiënten met DPD-deficiëntie te identificeren, evenals een analyse van gegevens van EudraVigilance door het EMA en interventies van derden. Het PRAC hield ook rekening met de resultaten van een overleg met de wetenschappelijke adviesgroep voor oncologie en de farmacogenomische werkgroep van het EMA.

Identificatie van volledig en gedeeltelijk DPD-deficiënte patiënten kan de beslissing aansturen over wie niet mag worden behandeld met fluoropyrimidines en wie moet worden behandeld met een verlaagde dosis, vanwege hun verhoogde risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteiten. Genotypering en fenotypering worden tot op heden beschouwd als de beste beschikbare methoden voor de identificatie van patiënten met DPD-deficiëntie, maar beide methoden kennen enkele beperkingen.

Genotypering kan alleen DPD-deficiënties identificeren die geassocieerd zijn met de geteste DPYD-varianten, hoewel het schijnt dat andere zeldzame of onbekende DPYD-varianten, of niet-genetische factoren, ook betrokken kunnen zijn bij verminderde DPD-activiteit. Bovendien correleren DPYD-genotype en DPD-activiteit slechts matig. Van een aantal patiënten met een heterozygoot DPYD-genotype is aangetoond dat ze normale DPD-activiteit vertonen en dus vals-positief kunnen worden gediagnosticeerd. Van de beschikbare DPD-screeningmethoden is genotypering echter de gemakkelijkst uit te voeren, meest robuuste en best geïmplementeerde techniek.

DPD-fenotypering kan deze uitdagingen overwinnen door directe meting van het endogene DPD-substraat uracil (U). Er zijn echter onzekerheden over de grenswaarden van uracil waarmee volledige en gedeeltelijke DPD-deficiëntie worden gedefinieerd, aangezien deze niet prospectief zijn gevalideerd. Bovendien ontbreken solide gegevens over zowel de veiligheid als de werkzaamheid van adaptieve dosering na testresultaten van DPD-fenotypering.

Bij gebrek aan gegevens waarmee beide methoden worden vergeleken, stelde PRAC voor om beide op te nemen in de samenvatting van de productkenmerken als mogelijke benaderingen om patiënten met DPD-deficiëntie te identificeren.

Tests voorafgaand aan de behandeling op zeldzame mutaties van het DPYD-gen kunnen patiënten met DPD-deficiëntie identificeren.

De vier DPYD-varianten c.1905 + 1G>A [ook bekend als DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], C.2846a>T en c.1236G>A/HapB3 kunnen leiden tot volledige afwezigheid of vermindering van de enzymactiviteit van de DPD. Andere zeldzame varianten kunnen ook worden geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteit. Patiënten met bepaalde heterozygote DPYD-varianten (waaronder c.1905+1G>A, c.1679T>G, C.2846a>T en c.1236G>A/HapB3-varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit bij behandeling met fluoropyrimidines. Van bepaalde homozygote en samengestelde heterozygote mutaties in de DPYD-genlocus (bijv. combinaties van de vier varianten met ten minste één allel van c.1905 + 1G> A of c.1679T> G) is bekend dat ze volledige of bijna volledige afwezigheid van enzymatische DPD werkzaamheid veroorzaken.

De frequentie van het heterozygote c.1905 + 1G>A genotype in het DPYD-gen bij blanke patiënten is ongeveer 1%, 1,1% voor c.2846A>T, 2,6-6,3% voor c.1236G>A/ HapB3-varianten en 0,07 tot 0,1% voor c.1679T>G. Gegevens over de frequentie van de vier DPYD-varianten bij andere populaties dan blanke patiënten zijn beperkt. Op dit moment worden de vier DPYD-varianten (c.1905+1G> A, c.1679T> G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3) als vrijwel afwezig beschouwd in populaties van Afrikaanse(-Amerikaanse) of Aziatische afkomst.

Van de verschillende fenotyperingsmethoden die tot nu toe zijn onderzocht, is het meten van de uracilspiegels in het bloed aangemerkt als de meest klinisch bruikbare. Voor fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie wordt de meting van pre-therapeutische niveaus van het endogene DPD-substraat uracil (U) in bloed aanbevolen. Verhoogde uracilconcentraties voorafgaand aan de behandeling gaan gepaard met een verhoogd risico op toxiciteit. Ondanks onzekerheden over de drempelwaarden voor uracil die een volledige en gedeeltelijke DPD-deficiëntie definiëren, moet een uracilspiegel in het bloed  $\geq 16$  ng/ml en  $<150$  ng/ml als indicatief worden beschouwd voor partiële DPD-deficiëntie en met een verhoogd risico op fluoropyrimidine-toxiciteit worden geassocieerd. Een uracilspiegel in het bloed van  $\geq 150$  ng/ml moet worden beschouwd als een indicatie van volledige DPD-deficiëntie en moet worden geassocieerd met een risico op levensbedreigende of dodelijke fluoropyrimidine-toxiciteit. Om de grenswaarden voor DPD-deficiëntie en gerelateerde optimale dosisaanpassing beter te karakteriseren, is nog meer onderzoek nodig.

Naast preventieve DPD-tests is therapeutische medicatiecontrole (TDM) van de 5-fluorouracil-spiegels in het bloed een aanbevolen strategie om de 5-fluorouracil-dosering te optimaliseren. Voor patiënten

die worden behandeld met 5-fluorouracil (i.v.), kan TDM daarom een waardevolle aanvullende methode vormen voor de voorafgaande detectiemethoden voor DPD-deficiëntie, zoals fenotypering of genotypering, en de beperkte kennis over veiligheid en werkzaamheid van een verlaagde dosis compenseren. Het combineren van voorafgaande fenotypering of genotypering met TDM kan de baten-risicoverhouding van op 5-fluorouracil gebaseerde therapie verbeteren. Daarom is informatie over TDM opgenomen in de samenvatting van productkenmerken van 5-fluorouracil (i.v.) bevattende producten. TDM wordt niet als nuttig beschouwd voor patiënten die met capecitabine worden behandeld, aangezien systemische blootstelling aan capecitabine en capecitabine-metabolieten in het plasma de veiligheid en werkzaamheid slecht voorspelt.

De nieuwe aanbevelingen voor DPD-tests voorafgaand aan de behandeling vormen een belangrijke wijziging van de huidige praktijk met betrekking tot de geneesmiddelen en moeten door DHPC aan relevante zorgverleners worden meegedeeld.

De optimale behandeling van patiënten met partiële DPD-deficiëntie en de beste testmethodologie om patiënten met een verhoogd risico op ernstige toxiciteit te identificeren, blijft onzeker en moet verder worden onderzocht. Houders van een vergunning voor het in de handel brengen en andere relevante belanghebbenden, waaronder de academische wereld, worden aangemoedigd om verder onderzoek uit te voeren, waarbij de nadruk wordt gelegd op de huidige hiaten en onzekerheden in de kennis, inclusief maar niet exclusief, inzake de optimale testmethode om patiënten te identificeren met een risico op ernstige DPD-gerelateerde toxiciteit, de optimale dosis voor patiënten die positief testen op partiële DPD-deficiëntie, klinische uitkomst in termen van werkzaamheid (OS, PFS) en veiligheid (frequentie van  $\geq$  graad 3 toxiciteit) bij patiënten met partiële DPD-deficiëntie, de robuustheid van de voorgestelde hogere ( $> 150$  ng / ml) en lagere ( $\leq 16$  ng / ml) grenswaarden voor uracilemie om patiënten met normale DPD-activiteit, partiële DPD-deficiëntie en volledige DPD-deficiëntie te onderscheiden, en de implementatie van de aanbeveling om patiënten te screenen op DPD-deficiëntie en om TDM in de verschillende lidstaten van de EU te gebruiken.

In tegenstelling tot blootstelling aan fluoropyrimidine bij kanker, is de systemische beschikbaarheid van 5-fluorouracil gewoonlijk erg laag na lokale toediening. Bij de met 5% fluorouracil-formulering behandelde patiënten, met meetbare plasmaconcentraties van 5-fluorouracil en voldoende gegevenspunten voor de berekening van farmacokinetische parameters, varieerde het gebied onder de plasmaverdwijningskromme van 14.507 tot 37.518 ng-h/ml, wat 100-1000 keer lager is dan het aanbevolen gebied onder de plasmaverdwijningskromme voor op fluoropyrimidine gebaseerde therapie bij kanker. Daarom blijft de baten-risicoverhouding van lokale 5-fluorouracil-formuleringen bij alle goedgekeurde indicaties ongewijzigd en is een DPD-test voorafgaand aan de behandeling niet vereist voor patiënten die worden behandeld met lokaal 5-fluorouracil. Het PRAC was echter van mening dat informatie in de productinformatie van deze producten moet worden opgenomen om het lage risico voor patiënten met DPD-deficiëntie en een potentieel hoger risico in geval van systemische blootstelling weer te geven.

Fluorouracil is een metaboliet van flucytosine. DPD is een belangrijk enzym dat betrokken is bij het metabolisme en de eliminatie van fluorouracil en hoewel slechts een kleine hoeveelheid flucytosine wordt gemetaboliseerd tot fluorouracil, kan het risico op door fluorouracil veroorzaakte ernstige toxiciteiten als gevolg van DPD-deficiëntie niet volledig worden uitgesloten. Op basis hiervan was het PRAC van mening dat flucytosine niet mag worden gebruikt bij patiënten met een bekende volledige DPD-deficiëntie. Bovendien kan bepaling van de DPD-activiteit worden overwogen wanneer de toxiciteit van het geneesmiddel wordt bevestigd of vermoed. In geval van vermoedelijke toxiciteit voor het geneesmiddel dient overwogen te worden de behandeling stop te zetten. Het PRAC heeft aanbevolen dat deze informatie door DHPC aan relevante zorgverleners wordt meegedeeld. Aangezien mycosis snel moet worden behandeld, is een vertraging bij het starten met flucytosine niet passend en daarom is een DPD-test voorafgaand aan de behandeling niet vereist.

## Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat,

- Het PRAC heeft de procedure van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in overweging genomen op basis van gegevens over de geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen die 5-fluorouracil en verwante stoffen bevatten.
- Het PRAC heeft de totaliteit van de tijdens deze beoordeling ingediende gegevens beoordeeld in relatie tot het risico op toxiciteit geassocieerd met dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD)-deficiëntie en de verschillende screeningsmethoden die momenteel beschikbaar zijn om patiënten met DPD-deficiëntie te identificeren. Deze gegevens omvatten de reacties die de houders van een vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk hebben ingediend, een analyse van de gegevens van EudraVigilance door het EMA, de interventies van derden, evenals het resultaat van overleg met de wetenschappelijke adviesgroep Oncologie en de farmacogenomische werkgroep van het EMA.
- Het PRAC bevestigde de huidige kennis dat het gebruik van 5-fluorouracil voor systemisch gebruik en aanverwante stoffen bij patiënten met DPD-deficiëntie gepaard gaat met een verhoogd risico op toxiciteit.
- Het PRAC is daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van 5-fluorouracil en de verwante stoffen capecitabine, tegafur en flucytosine niet gunstig is voor patiënten met volledige DPD-deficiëntie en bevestigde dat deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd moeten zijn bij patiënten met een bekende volledige DPD-deficiëntie. Het PRAC concludeerde ook dat patiënten met partiële DPD-deficiëntie behandeld moeten worden met een aangepaste startdosis.
- Om het risico op verhoogde toxiciteit te minimaliseren, adviseerde het PRAC om DPD-deficiëntietesten uit te voeren voordat de behandeling wordt gestart. Het PRAC beschouwde genotypering en fenotypering door evaluatie van bloeduracilspiegels als de meest geschikte huidige methoden om patiënten met DPD-deficiëntie te identificeren. Hoewel beide methoden beperkingen hebben, was het PRAC het erover eens dat de productinformatie van producten die 5-fluorouracil (i.v.), capecitabine en tegafur bevatten, informatie over deze twee testmethodologieën moet bevatten, samen met een leidraad om toepasselijke klinische richtlijnen in overweging te nemen.
- Voor patiënten die behandeling met flucytosine nodig hadden, was het PRAC van mening dat DPD-tests voorafgaand aan de behandeling niet verenigbaar zouden zijn met de noodzaak van onmiddellijke behandeling die vereist is voor systemische candidiasis en mycosis, en was het er daarom mee eens dat testen vóór de behandeling op DPD-deficiëntie niet vereist is.
- Rekening houdend met de lage systemische beschikbaarheid van 5-fluorouracil na lokale toepassing, concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van lokale 5-fluorouracil-formuleringen bij alle toegestane indicaties ongewijzigd blijft, maar dat informatie over het risico op toxiciteit bij patiënten met DPD-deficiëntie in geval van systemische blootstelling in de productinformatie moet worden vermeld.
- Het PRAC heeft ook overeenstemming bereikt over een rechtstreekse communicatie met professionele zorgverleners (DHPC) en over het tijdschema voor de verspreiding ervan.

Gezien het bovenstaande is het Comité van mening dat de baten-risicoverhouding van 5-fluorouracil en verwante producten die capecitabine, tegafur en flucytosine bevatten gunstig blijft, behoudens de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.

Het Comité heeft derhalve de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen voor medicinale producten die 5-fluorouracil en verwante stoffen capecitabine, tegafur en flucytosine bevatten, aanbevolen.

### **Het advies van het CHMP**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor diens aanbeveling.