

Vedlegg II
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

5-fluorouracil (5-FU) er en pyrimidinanalog som konkurrerende hemmer enzymet tymidylatsyntase (TS), og derved skaper en tyminmangel og resulterer i hemming av deoksyribonukleinsyre (DNA)-syntese og cytotoxiskitet. Den hemmer også i mindre grad dannelsen av ribonukleinsyre (RNA). Disse effektene er mest markante i raskt voksende celler og kan føre til celledød.

Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) er det hastighetsbegrensende trinnet i katabolismen av 5-fluorouracil og spiller en sentral rolle i eliminasjonsmønstre for 5-fluorouracil (og relaterte stoffer). Behandling av pasienter med DPD-mangel med fluorouracil eller relaterte stoffer kan derfor føre til alvorlig og dødelig toksisitet.

Selv om DPD-mangel er en kjent risiko ved bruk av disse produktene, og genetisk testing anbefales for DPD-mangel for medisiner som brukes ved onkologiske indikasjoner, er det for øyeblikket ikke pålagt noen forhåndsscreening for DPD-mangel før behandlingsstart.

I 2014 finansierte og lanserte det franske instituttet for kreft (INCA) et 3-årig klinisk forskningsprogram for sykehus (PHRC) FUSAFE (2015–2017), koordinert av den franske gruppen for klinisk onko-farmakologi (GPCO-unicancer) og det franske nettverket for farmakogenetikk (RNPGx). Målet med FUSAFE var å utdype anbefalinger fra kollegaer for å tillate en sikker resept av fluoropyrimidiner, basert på forhåndspåvisning av DPD-mangel.

I 2018 satte INCA i gang en grundig gjennomgang av alle tilgjengelige data relatert til forhåndstesting for å oppdage en DPD-mangel, og publiserte i desember 2018 en detaljert anbefaling om de mest passende metodene for å screene DPD-mangel med tanke på dagens kliniske praksis innen onkologi.

Basert på disse anbefalingene konkluderte det franske legemiddelbyrået (ANSM) at produktinformasjonen til systemisk fluorouracil og dens forgjengere (capecitabin og tegafur) ikke gjenspeiler de gjeldende bevisene fra de forskjellige screeningstestene for å oppdage DPD-mangel, og 13. mars 2019 utløste Frankrike en henvisning i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge av legemiddelovervåkingsdata, og ba PRAC om å vurdere behovet for å iverksette tiltak på EU-nivå angående påvisning pasienter med DPD-mangel (hovedsakelig ved bruk av genotyping og/eller fenotyping) hos pasienter behandlet med systemisk fluorouracil- og fluorouracil-relaterte stoffer (capecitabin og tegafur) og gi en anbefaling om hvorvidt de relevante markedsføringstillatelsene bør opprettholdes, varieres, suspenderes eller tilbakekalles.

Ettersom risikoen for systemisk eksponering mot 5-fluorouracil etter administrering av aktuell formulering eller etter metabolisme av flucytosin ikke kunne utelukkes fullstendig, samtykket PRAC videre til å utvide omfanget av henvisningsprosedyren til å inkludere disse produktene i vurderingen på plenarmøtet i mars 2019.

PRAC vedtok en anbefaling 12. mars 2020 som deretter ble vurdert av CHMP, i samsvar med artikkel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

Parenteral 5-fluorouracil og relaterte stoffer som capecitabin og tegafur er systemiske fluoropyrimidiner som er mye brukt i onkologi som ryggraden i en stor prosentandel av dagens cellegiftregimer over et bredt spekter av kreftformer.

5-fluorouracil er også tilgjengelig som aktuelle formuleringer for behandling av lett håndgripelig og/eller moderat tykk hyperkeratotisk aktinisk keratose (grad I/II) hos immunkompetente voksne pasienter, samt til behandling av vorter (5-fluorouracil, 0,5 % løsning) eller behandling av overfladiske

premaligne og ondartede hudlesjoner; keratoser, inkludert senile, aktiniske og arseniske former, keratoakantom, Bowens sykdom og overfladisk basalcellekarsinom (5-FU, 5 % krem).

Flucytosin (5-FC), en annen forgjenger for 5-fluorouracil, er spesifikt indikert for alvorlige systemiske soppinfeksjoner med mottakelige patogener.

DPD er det viktigste metaboliserende enzymet til 5-fluorouracil (80–85 % av katabolsk klarering). Legemiddelets aktivitet kan variere betydelig, noe som resulterer i et mulig spenn av enzymatiske mangler som spenner fra delvis til fullstendig tap av enzymaktivitet. DPD-mangel er delvis knyttet til genetiske polymorfismer i genet DPYD, men kan også ha andre årsaker. Utbredelsen av delvis og fullstendig DPD-mangel i hele populasjonen varierer mellom forskjellige kilder og er estimert med henholdsvis ca. 3 %–9 % og 0,01 %–0,3 %.

Behandling av pasienter med DPD-mangel med 5-fluorouracil eller relaterte stoffer kan føre til alvorlige og livstruende bivirkninger som alvorlig diaré, stomatitt, nøyтроpeni og nevrotoksisitet.

Fluoropyrimidinassosiert toksisitet hos pasienter med DPD-mangel ser ut til å korrelere med DPD-aktivitet med den sterkeste, ofte livstruende eller til og med dødelige toksisiteten observert hos pasienter med fullstendig DPD-mangel. PRAC er derfor av den oppfatning at nytte-/risikoforholdet for parenteral 5-fluorouracil og de relaterte stoffene capecitabin, tegafur og flucytosin ikke er gunstig hos pasienter med fullstendig DPD-mangel, og at disse legemidlene derfor bør være kontraindisert hos pasienter med kjent fullstendig DPD-mangel.

Den kliniske situasjonen i tilfelle delvis tap av DPD-aktivitet er mindre klar. Delvis DPD-mangel er også forbundet med økt risiko for alvorlig toksisitet, men hvis det ikke finnes passende alternativ behandling, kan pasienter behandles med forsiktighet. En reduksjon av dose kan bli vurdert.

For å evaluere metoder for å identifisere pasienter med delvis eller fullstendig DPD-mangel før behandling og redusere risikoen for alvorlige eller livstruende toksisiteter, har PRAC vurdert data som ble levert under henvisningen fra innehaverne av markedsføringstillatelsen for de aktuelle produktene i forhold til risikoen for toksisitet assosiert med mangel av dihydropyrimidinehydrogenase (DPD) og til de forskjellige screeningsmetodene som for tiden er tilgjengelige for å identifisere pasienter med DPD-mangel, samt en analyse av EudraVigilance-data fra EMA og tredjeparts intervensjoner. PRAC tok også hensyn til resultatet av en konsultasjon med den vitenskapelige rådgivende gruppen for onkologi og EMAs farmakogenetiske arbeidsgruppe.

Identifisering av pasienter med fullstendig og delvis DPD-mangel kan lede beslutningen om hvem som ikke skal behandles med fluoropyrimidiner og hvem som skal behandles med redusert dose, på grunn av deres økte risiko for alvorlige eller livstruende toksisiteter. Genotyping og fenotyping er hittil ansett for å være de beste tilgjengelige metodene for identifisering av pasienter med DPD-mangel, men begge metodene har noen begrensninger.

Genotyping kan bare identifisere DPD-mangler assosiert med de testede DPYD-variantene, selv om det ser ut til at andre sjeldne eller ukjente DPYD-varianter, eller ikke-genetiske faktorer også kan være involvert i redusert DPD-aktivitet. Dessuten er det bare en moderat korrelasjon mellom DPYD-genotype og DPD-aktivitet. En rekke pasienter med heterozygot DPYD-genotype har vist seg å ha normal DPD-aktivitet, og kan derfor bli diagnostisert som falske positive. Blant de tilgjengelige DPD-screeningsmetodene er imidlertid genotyping den enkleste, mest robuste og best implementerte teknikken.

DPD-fenotyping kan overvinne disse utfordringene ved direkte måling av det endogene DPD-substratet uracil (U). Imidlertid er det usikkerheter rundt cut-off-nivåer for uracil som definerer fullstendig og delvis DPD-mangel, da disse ikke er blitt validert prospektivt. I tillegg mangler solide data om både sikkerhet og effekt av adaptiv dosering etter testresultater av DPD-fenotyping.

Grunnet mangel av data som sammenliknet begge metodene foreslo PRAC at begge skulle inkluderes i preparatomtalen som mulige tilnærminger for å identifisere pasienter med DPD-mangel.

Forbehandlingstesting for sjeldne mutasjoner av DPYD-genet kan identifisere pasienter med DPD-mangel.

De fire DPYD-variantene c.1905+1G>A [også kjent som DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 kan forårsake fullstendig fravær eller reduksjon av DPD enzymatisk aktivitet. Andre sjeldne varianter kan også være assosiert med økt risiko for alvorlig eller livstruende toksisitet. Pasienter med visse heterozygote DPYD-varianter (inkludert c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3-varianter) har økt risiko for alvorlig toksisitet når de behandles med fluoropyrimidiner. Visse homozygote og sammensatte heterozygote mutasjoner i DPYD-genloket (f.eks. kombinasjoner av de fire variantene med minst ett allel av c.1905 + 1G>A eller c.1679T>G) er kjent for å forårsake fullstendig eller nær fullstendig fravær av DPD-enzymatisk aktivitet.

Hyppigheten av den heterozygote c.1905+1G>A-genotypen i DPYD-genet hos kaukasiske pasienter er rundt 1 %, 1,1 % for c.2846A>T, 2,6–6,3 % for c.1236G>A/HapB3-varianter og 0,07 til 0,1 % for c.1679T>G. Data om hyppigheten av de fire DPYD-variantene i andre enn kaukasiske populasjoner er begrenset. For øyeblikket anses de fire DPYD-variantene (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) som praktisk talt fraværende i bestander av afrikansk (-amerikansk) eller asiatisk opprinnelse.

Blant de flere fenotypingsmetodene som er undersøkt hittil, er måling av uracilnivåer i blodet blitt identifisert som den mest klinisk nyttige. For fenotypisk karakterisering av DPD-mangel anbefales måling av forbehandlingsnivåer av det endogene DPD-substratet uracil (U) i blod. Forhøyde uracilkonsentrasjoner før behandling er assosiert med økt risiko for toksisitet. Til tross for usikkerhet rundt uracil-terskler som definerer fullstendig og delvis DPD-mangel, bør et uracilnivå i blodet ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml anses som et tegn på delvis DPD-mangel og assosieres med økt risiko for fluoropyrimidintoksisitet. Et uracilnivå i blodet ≥ 150 ng/ml bør betraktes som indikasjon på fullstendig DPD-mangel og assosieres med en risiko for livstruende eller dødelig fluoropyrimidintoksisitet. For bedre å karakterisere cut-off-nivåene for DPD-mangel og relatert optimal dosejustering, er det fremdeles behov for mer forskning.

I tillegg til forebyggende DPD-testing, er terapeutisk legemiddelovervåking (TDM) av 5-fluorouracilnivåer i blodet en anbefalt strategi for å optimalisere doseringen av 5-fluorouracil. For pasienter som er behandlet med 5-fluorouracil (iv) kan TDM derfor utgjøre en verdifull metode som komplementerer innledende deteksjonsmetoder for DPD-mangel slik som fenotyping eller genotyping, og kompenserer for den begrensede kunnskapen om sikkerhet og effekt av en redusert dose. Kombinasjon av innledende fenotyping eller genotyping med TDM kan forbedre nytte-/risikoforholdet ved 5-fluorouracilbasert behandling. Derfor er informasjon om TDM inkludert i preparatomtalen for produkter med 5-fluorouracil (iv). TDM anses ikke som nyttig for pasienter som er behandlet med capecitabin, da systemisk eksponering for capecitabin og capecitabin-metabolitter i plasma ser ut til å være lite forutsigbar for sikkerhet og effekt.

De nye anbefalingene for DPD-test for forbehandling kan anses som en viktig endring av dagens praksis i forhold til legemidlene og bør formidles til relevant helsepersonell av DHPC.

Den optimale behandlingen av pasienter med delvis DPD-mangel så vel som den beste testmetodikken for å identifisere pasienter med økt risiko for alvorlig toksisitet er fortsatt usikker og bør utforskes videre. MAH-er og andre relevante interessenter, inkludert academia, oppfordres til å utføre ytterligere forskning med fokus på gjeldende gap og usikkerheter i kunnskap, inkludert, men ikke begrenset til, den optimale testmetoden for å identifisere pasienter med risiko for alvorlig DPD-assosiert toksisitet, den optimale dosen for pasienter testet positiv for delvis DPD-mangel, klinisk resultat med hensyn til

effekt (OS, PFS) og sikkerhet (hyppighet av $\geq$ grad 3-toksisitet) hos pasienter med delvis DPD-mangel, robustheten til foreslåtte øvre (> 150 ng/ml) og nedre (≤ 16 ng/ml) cut-off-verdier for uracilemi for å diskriminere pasienter med normal DPD-aktivitet, delvis DPD-mangel og fullstendig DPD-mangel, og implementering av anbefalingen om å screene pasienter for DPD-mangel og å bruke TDM i de forskjellige medlemstatene i EU.

I motsetning til fluoropyrimidineksponering i kreft er systemisk tilgjengelighet av 5-fluorouracil vanligvis svært lav etter aktuell påføring. Hos de 5 % pasientene som ble behandlet med fluorouracilformulering, med målbare plasmakonsentrasjoner av 5-fluorouracil og tilstrekkelige datapunkter for beregning av farmakokinetiske parametere, varierte AUC fra 14,507 til 37,518 ng·h/ml. Dette er 100–1 000 ganger under anbefalt AUC for fluoropyrimidinbasert behandling i kreft. Følgelig forblir nytte-/risikoforholdet av aktuelle 5-fluorouracilformuleringer i alle autoriserte indikasjoner uendret, og DPD-testing for forbehandling er ikke nødvendig for pasienter som er behandlet med aktuell 5-fluorouracil. PRAC vurderte imidlertid at informasjon burde gis i produktinformasjonen for disse produktene for å gjenspeile den lave risikoen for pasienter med DPD-mangel og potensiell høyere risiko i tilfelle systemisk eksponering.

Fluorouracil er en metabolitt av flucytosin. DPD er et nøkkelenzym involvert i metabolisme og eliminering av fluorouracil, og selv om bare en liten mengde flucytosin metaboliseres til fluorouracil, kan ikke risikoen for alvorlige fluorouracil-induserte toksisiteter på grunn av DPD-mangel utelukkes fullstendig. På dette grunnlaget vurderte PRAC at flucytosin ikke skulle brukes til pasienter med kjent fullstendig DPD-mangel. I tillegg kan bestemmelse av DPD-aktivitet vurderes der medisintoksisitet er bekreftet eller mistenkt. Ved mistanke om medikamentell toksisitet, bør det vurderes å stoppe behandlingen. PRAC anbefalte at DHPC skulle formidle denne informasjonen til relevant helsepersonell. Siden soppinfeksjoner bør behandles raskt, er det upassende å utsette bruk av flucytosin. DPD-testing for forbehandling er derfor ikke nødvendig.

Begrunnelser for PRACs anbefaling

Begrunnelsene er følgende:

- PRAC vurderte prosedyren i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge av data om legemiddelovervåking for legemidler som inneholder 5-fluorouracil og relaterte stoffer.
- PRAC vurderte alle dataene som ble sendt inn under denne gjennomgangen i forhold til risikoen for toksisitet assosiert med mangel på dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) og til de forskjellige screeningsmetodene som er tilgjengelige for å identifisere pasienter med DPD-mangel. Disse dataene inkluderte svarene som ble gitt av innehaverne av markedsføringstillatelsen skriftlig, en analyse av EudraVigilance-data fra EMA, tredjeparts intervensjoner, samt resultatet av samråd med den onkologiske vitenskapelige rådgivende gruppen og EMAs farmakogenetiske arbeidsgruppe.
- PRAC bekreftet den nåværende kunnskapen om at bruk av 5-fluorouracil til systemisk bruk og relaterte stoffer hos pasienter med DPD-mangel er assosiert med en økt risiko for toksisitet.
- PRAC konkluderte med at nytte-/risikoforholdet mellom 5-fluorouracil (iv) og relaterte stoffer capecitabin, tegafur og flucytosin er negativ hos pasienter med fullstendig DPD-mangel og bekreftet at disse legemidlene bør være kontraindisert hos pasienter med kjent fullstendig DPD-mangel. PRAC konkluderte også med at pasienter med delvis DPD-mangel skulle behandles med en justert startdose.
- For å minimere risikoen for økt toksisitet, anbefalte PRAC å utføre testing av DPD-mangel før behandlingsstart. PRAC vurderte genotyping og fenotyping ved evaluering av uracilnivåer i

blodet som de mest passende metodene for å identifisere pasienter med DPD-mangel på i dag. Selv om begge metodene har begrensninger, var PRAC enig om at produktinformasjonen til produkter med 5-fluorouracil (iv), capecitabin og tegafur skulle gi informasjon om disse to testmetodikkene sammen med en veiledning for å vurdere relevante kliniske retningslinjer.

- For pasienter som trenger behandling med flucytosin konkluderte PRAC at DPD-testing for forbehandling ikke ville være forenlig med behovet for øyeblikkelig behandling som kreves for systemiske gjær- og soppinfeksjoner, og var derfor enig i at testing for DPD-mangel før behandling er ikke nødvendig.
- Under hensyntagen til den lave systemiske tilgjengeligheten av 5-fluorouracil etter aktuell applikasjon konkluderte PRAC at nytte-/risikoforholdet for aktuelle 5-fluorouracil-formuleringer forblir uendret i alle autoriserte indikasjoner, men at informasjon om risikoen for toksisitet hos pasienter med DPD-mangel i tilfelle systemisk eksponering bør introduseres i produktinformasjonen.
- PRAC ble også enige om direkte helsepersonellkommunikasjon (DHPC), sammen med tidslinjene for distribusjon.

Basert på det ovennevnte er utvalgets vurdering at nytte-/risikoforholdet for produkter som inneholder 5-fluorouracil og relaterte stoffer capecitabin, tegafur og flucytosin forblir gunstig avhengig av de avtalte endringene av produktinformasjonen.

Utvalget anbefaler som en konsekvens endring i vilkårene for markedsføringstillatelse for legemidler som inneholder 5-fluorouracil eller relaterte stoffer capecitabin, flucytosin og tegafur.

CHMPs vurdering

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, sier CHMP seg enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.