

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

5-fluorouracil (5-FU) är en pyrimidinanalog som kompetitivt hämmar enzymet tymidylsyntas (TS) och därmed skapar en tyminbrist som leder till hämning av syntesen av deoxiribonukleinsyra (DNA) och till cytotoxicitet. Den hämmar i mindre utsträckning även syntesen av ribonukleinsyra (RNA). Effekterna märks mest i snabbväxande celler och kan leda till celldöd.

Dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) är det hastighetsbegränsande steget i nedbrytningen av 5-fluorouracil och spelar en avgörande roll för elimineringen av 5-fluorouracil (och relaterade substanser). Patienter med DPD-brist som behandlas med fluorouracil eller relaterade substanser kan därför drabbas av allvarlig och fatal toxicitet.

Trots att DPD-brist är en känd riskfaktor vid användning av dessa läkemedel och att genetisk testning för DPD-brist rekommenderas när läkemedel används vid onkologiska indikationer, krävs det i nuläget ingen förhandsscreening avseende DPD-brist innan behandling sätts in.

Det franska cancerinstitutet (INCA) inrättade och startade år 2014 ett treårigt kliniskt forskningsprogram på sjukhus (PHRC), FUSAFE (2015–2017), samordnat av den franska gruppen för klinisk onkofarmakologi (GPCO-Unicancer) och det franska nätverket för farmakogenetik (RNPGx). Syftet med FUSAFE var att utarbeta rekommendationer för läkare för att uppnå säker förskrivning av fluoropyrimidiner baserat på en på förhand konstaterad DPD-brist.

År 2018 inledde INCA en djupgående granskning av alla tillgängliga data om förhandstestning för att upptäcka DPD-brist, och i december 2018 publicerades en detaljerad rekommendation om de lämpligaste metoderna för screening av DPD-brist med tanke på nuvarande klinisk praxis inom onkologi.

På grundval av dessa rekommendationer ansåg den franska läkemedelsmyndigheten (ANSM) att produktinformationen om systemiskt fluorouracil och dess prodrugs (kapecitabin och tegafur) inte återspeglar aktuella kunskaper om de olika screeningtester som användes för att påvisa DPD-brist och den 13 mars 2019 inledde Frankrike ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansdata, med en begäran om att PRAC skulle bedöma behovet av åtgärder på EU-nivå när det gäller upptäckt av patienter med DPD-brist (särskilt genom genotypning och/eller fenotypning) hos patienter som behandlas med systemiskt fluorouracil och fluorouracilbesläktade substanser (kapecitabin och tegafur) och utfärda en rekommendation om huruvida relevanta godkännanden för försäljning ska bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Eftersom risken för systemisk exponering av 5-fluorouracil efter administrering av topikal beredning eller efter metabolisering av flucytosin inte helt kunde uteslutas, enades PRAC vid sitt plenarmöte i mars 2019 om att utöka omfattningen av hänskjutningsförfarandet så att det även inkluderade en granskning av dessa läkemedel.

PRAC antog en rekommendation den 12 mars 2020, vilken sedan beaktades av kommittén för humanläkemedel (CHMP) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Parenteralt 5-fluorouracil och relaterade substanser som kapecitabin och tegafur är systemiska fluoropyrimidiner, allmänt använda inom onkologin som grundpelare i en stor del av de kemoterapibehandlingar som används mot ett brett spektrum av cancersjukdomar i dagsläget.

5-fluorouracil finns även som topikala beredningar för behandling av knappt palpabel och/eller måttligt tjock hyperkeratotisk aktinisk keratos (grad I/II) hos immunkompetenta vuxna, liksom för behandling

av vårtor (5-fluorouracil, 0,5 % lösning) eller behandling av ytliga premaligna och maligna hudlesioner; keratoser inklusive senila, aktiniska och arsenikorsakade former, keratoakantom, Bowens sjukdom och ytligt basalcellskarcinom (5-FU, 5 % kräm).

Flucytosin (5-FC), en annan prodrug till 5-fluorouracil, är avsedd specifikt för behandling av svåra systemiska svampinfektioner av känsliga patogener.

DPD är det viktigaste metaboliserande enzymet för 5-fluorouracil (80-85 % katabol clearance). Dess aktivitet kan variera betydligt och leda till en möjlig enzymatisk brist som kan innebära allt från en partiell till en total förlust av enzymaktiviteten. DPD-brist är delvis kopplat till genetiska polymorfismer i genen DPYD, men kan också ha andra orsaker. Prevalensen för partiell respektive total DPD-brist i hela populationen varierar i olika källor och har uppskattats till cirka 3-9 % respektive 0,01-0,3 %.

Om patienter med DPD-brist behandlas med 5-fluorouracil eller relaterade substanser kan det leda till allvarliga och livshotande biverkningar såsom svår diarré, stomatit, neutropeni och neurotoxicitet. Fluoropyrimidinets toxicitet hos patienter med DPD-brist verkar ha samband med DPD-aktiviteten, där de starkaste och ofta livshotande eller till och med fatala toxiska effekterna observerats hos patienter med total DPD-brist. PRAC anser därför att nytta-riskförhållandet för parenteralt 5-fluorouracil och relaterade substanser som kapecitabin, tegafur och flucytosin inte är positivt hos patienter med total DPD-brist, och att dessa läkemedel därför ska vara kontraindicerade till patienter med konstaterad total DPD-brist.

Den kliniska situationen vid partiellt nedsatt DPD-aktivitet är inte lika entydig. Partiell DPD-brist är också förknippat med ökad risk för allvarlig toxicitet, men i avsaknad av lämpliga alternativa behandlingar kan patienterna behandlas med försiktighet. Dosminskning kan övervägas.

För att utvärdera metoder som kan identifiera patienter med partiell eller total DPD-brist före behandlingen och minska risken för livshotande biverkningar, har PRAC beaktat data som inlämnats under hänskjutningsförfarandet från innehavare av godkännande för försäljning av de berörda läkemedlen vad gäller risken för toxicitet på grund av brist på dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) och de olika screeningmetoder som i nuläget finns tillgängliga för att upptäcka patienter med DPD-brist, liksom en analys av EudraVigilance-data som utförts av EMA samt interventioner från tredje part. PRAC beaktade även resultatet av ett samråd med den vetenskapliga rådgivande gruppen för onkologi och EMA:s arbetsgrupp för farmakogenomik.

Möjligheten att identifiera patienter med total och partiell DPD-brist kan ge vägledning inför beslutet om vilka som inte ska behandlas med fluoropyrimidiner och vilka som ska behandlas med lägre dos på grund av den ökade risken för svåra eller livshotande toxiciteter. Genotypning och fenotypning betraktas i dag som de bästa metoderna för att identifiera patienter med DPD-brist, men båda har sina begränsningar.

Genom genotypning kan bara DPD-brist kopplad till de testade DPYD-varianterna upptäckas, men det verkar som om andra sällsynta eller okända DPYD-varianter, eller icke-genetiska faktorer, också kan bidra till en lägre DPD-aktivitet. Dessutom finns det endast ett måttligt samband mellan DPYD-genotyp och DPD-aktivitet. Ett antal patienter med heterozygot DPYD-genotyp har visat sig ha normal DPD-aktivitet, och kan därför komma att diagnostiseras som falskt positiva. Bland de tillgängliga metoderna för DPD-screening är dock genotypning den enklaste att utföra, den mest robusta och mest använda tekniken.

DPD-fenotypning kan lösa de nämnda problemen genom direkt mätning av det endogena DPD-substratet uracil (U). Det finns dock en osäkerhet kring vilka gränsvärden för uracil som ska användas för total respektive partiell DPD-brist eftersom dessa inte har validerats prospektivt. Dessutom saknas tillförlitliga data om både säkerhet och effekt vid dosering anpassad efter testresultatet vid DPD-fenotypning.

Så länge det inte finns några data som jämför de båda metoderna föreslår PRAC att båda ska beskrivas i produktresumén som möjliga strategier för att identifiera patienter med DPD-brist.

Tester för sällsynta mutationer i DPYD-genen som utförs före behandlingen kan identifiera patienter med DPD-brist.

De fyra DPYD-varianterna c.1905+1G>A (även benämnd DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3 kan orsaka total frånvaro av eller försvagad DPD-enzymaktivitet. Andra sällsynta varianter kan också ha samband med ökad risk för allvarlig eller livshotande toxicitet. Patienter med vissa heterozygota DPYD-varianter (såsom c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) löper ökad risk för allvarlig toxicitet vid behandling med fluoropyrimidiner. Vissa homozygota och kombinerade heterozygota mutationer i DPYD-genens lokus (t.ex. kombinationer av de fyra varianterna där minst en allel är c.1905+1G>A eller c.1679T>G) är kända för att orsaka total eller nästan total frånvaro av DPD-enzymaktivitet.

Frekvensen för den heterozygota c.1905+1G>A-genotypen i DPYD-genen hos kaukasiska patienter är cirka 1 %, 1,1 % för c.2846A>T, 2,6-6,3 % för c.1236G>A/HapB3-varianterna och 0,07-0,1 % för c.1679T>G. Data om frekvensen för de fyra DPYD-varianterna i andra populationer än den kaukasiska är begränsade. I nuläget anses de fyra DPYD-varianterna (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) vara praktiskt taget frånvarande i populationer av afrikanskt (och afroamerikanskt) eller asiatiskt ursprung.

Bland de många metoder för fenotypning som hittills undersökts har mätning av uracilhalten i blodet befunnits vara den som är mest kliniskt användbar. För beskrivning av fenotypen vid DPD-brist rekommenderas mätning av det endogena DPD-substratet uracil (U) i blodet före behandlingen. Förhöjda uracilkoncentrationer före behandlingen är kopplat till högre risk för toxicitet. Trots osäkerheten kring vilka tröskelvärden för uracil som gäller för total respektive partiell DPD-brist, ska en uracilkoncentration i blodet på ≥ 16 ng/ml och < 150 ng/ml anses tyda på partiell DPD-brist och vara associerad med ökad risk för toxicitet av fluoropyrimidin. En uracilkoncentration i blodet på ≥ 150 ng/ml ska anses tyda på total DPD-brist och vara associerad med risk för livshotande eller fatal toxicitet av fluoropyrimidin. Det behövs fortsatt forskning för att bättre kunna fastställa gränsvärdena för DPD-brist och bästa möjliga dosjustering med hänsyn till detta.

Förutom förebyggande DPD-testning rekommenderas terapeutisk farmakovigilans av koncentrationen av 5-fluorouracil i blodet för att anpassa dosen av 5-fluorouracil på bästa möjliga sätt. För patienter som behandlas med 5-fluorouracil (i.v.) kan sådan farmakovigilans vara ett värdefullt komplement till förhandstesterna för att upptäcka DPD-brist, som fenotypning och genotypning, och lösa problemen med de bristande kunskaperna om säkerheten och effekten av en lägre dos. Genom att kombinera fenotypning eller genotypning med terapeutisk farmakovigilans kan nytta-riskförhållandet för 5-fluorouracilbaserad behandling förbättras. Av detta skäl ingår information om terapeutisk farmakovigilans i produktresumén för produkter som innehåller 5-fluorouracil (i.v.). Terapeutisk farmakovigilans anses inte vara till någon nytta för patienter som behandlas med kapecitabin eftersom systemisk exponering för kapecitabin och dess metaboliter i plasma verkar vara en dålig prediktor för läkemedlets säkerhet och effekt.

De nya rekommendationerna för DPD-testning före behandling blir en viktig förändring av nu gällande praxis för läkemedlen och berörd hälso- och sjukvårdspersonal ska meddelas via DHPC (direktadresserade informationsbrev till hälso- och sjukvården).

Vad som är bästa möjliga behandling av patienter med partiell DPD-brist och bästa testmetoden för att hitta patienter med ökad risk för svår toxicitet är fortfarande oklart och bör undersökas vidare. Innehavarna av godkännande för försäljning och andra intressenter, inklusive den akademiska världen, uppmanas att bedriva fortsatt forskning med fokus på de kunskapsluckor och den osäkerhet som

fortfarande finns, vilket bland annat gäller vilken testmetod som är bäst för att hitta patienter som löper risk för svår DPD-associerad toxicitet, optimal dos för patienter som testats positivt för partiell DPD-brist, kliniskt utfall vad gäller effekt (OS, PFS) och säkerhet (frekvensen av toxicitet ≥ 3) hos patienter med partiell DPD-brist, robustheten hos de föreslagna övre (> 150 ng/ml) och nedre (≤ 16 ng/ml) gränsvärdena för uracilemi för att urskilja vilka patienter som har normal DPD-aktivitet, partiell DPD-brist respektive total DPD-brist, samt införande av rekommendationen att screena patienter för DPD-brist och använda terapeutisk farmakovigilans i de olika medlemsstaterna i EU.

Vid topikal applicering är den systemiska tillgängligheten till 5-fluorouracil oftast mycket låg, till skillnad från fluoropyrimidinexponeringen vid cancer. Hos patienter som behandlades med 5 % fluorouracil och hade mätbara plasmakoncentrationer av 5-fluorouracil och tillräckliga datapunkter för beräkning av farmakokinetiska parametrar, varierade AUC från 14,507 till 37,518 ng-h/ml, vilket är 100-1 000 gånger lägre än rekommenderad AUC för fluoropyrimidinbaserad behandling av cancer. Nyttariskförhållandet för topikalt 5-fluorouracil vid alla godkända indikationer är därmed fortsatt oförändrat och något DPD-test före behandlingen krävs inte för patienter som behandlas med topikalt 5-fluorouracil. PRAC ansåg emellertid att information ska ges i produktinformationen för dessa produkter för att återspegla den låga risken för patienter med DPD-brist och den potentiellt högre risken vid systemisk behandling.

Fluorouracil är en metabolit till flucytosin. DPD är ett viktigt enzym som medverkar i metabolismen och elimineringen av fluorouracil, och även om endast en liten mängd flucytosin metaboliseras till fluorouracil kan risken för allvarlig fluorouracilorsakad toxicitet på grund av DPD-brist inte helt uteslutas. PRAC ansåg därför att flucytosin inte ska användas till patienter med känd total DPD-brist. Bestämning av DPD-aktiviteten kan också övervägas om toxicitet av läkemedlet bekräftas eller misstänks. Vid misstänkt läkemedelstoxicitet ska utsättning av behandlingen övervägas. PRAC rekommenderade att denna information meddelas berörd hälso- och sjukvårdspersonal via DPHC (direktadresserade informationsbrev till hälso- och sjukvården). Eftersom svampinfektioner ska behandlas snabbt är en fördröjd insättning av flucytosin inte lämplig och därför krävs inte någon DPD-testning före behandlingen.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansdata för läkemedel som innehåller 5-fluorouracil och relaterade substanser.
- PRAC beaktade alla de data som lämnades in under denna översyn vad gäller risken för toxicitet vid brist på dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) och de olika screeningmetoder som för närvarande finns tillgängliga för att identifiera patienter med DPD-brist. Dessa uppgifter omfattade de svar som inkommit skriftligen från innehavarna av godkännande för försäljning, en analys av EudraVigilance-data utförd av EMA, tredje parts interventioner, liksom resultatet av samråd med den vetenskapliga rådgivande gruppen för onkologi och EMA:s arbetsgrupp för farmakogenomik.
- PRAC bekräftade dagens kunskaper om att 5-fluorouracil och relaterade substanser, när de används systemiskt till patienter med DPD-brist, har samband med en ökad risk för toxicitet.
- PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för 5-fluorouracil (i.v.) och de relaterade substanserna kapecitabin, tegafur och flucytosin är negativt hos patienter med total DPD-brist och att dessa läkemedel ska vara kontraindicerade till patienter med konstaterad total DPD-

brist. PRAC drog även slutsatsen att patienter med partiell DPD-brist ska behandlas med en anpassad startdos.

- För att minimera risken för ökad toxicitet rekommenderade PRAC att testning för DPD-brist utförs innan behandling sätts in. PRAC ansåg att genotypning och fenotypning genom mätning av uracil i blodet är de i nuläget lämpligaste metoderna för att identifiera patienter med DPD-brist. Även om båda metoderna har begränsningar, enades PRAC om att produktinformationen för läkemedel som innehåller 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin och tegafur ska innehålla information om dessa två testmetoder tillsammans med en uppmaning att beakta tillämpliga kliniska riktlinjer.
- För patienter som behöver behandling med flucytosin ansåg PRAC att DPD-testning före behandlingen inte skulle vara kompatibelt med den omedelbara behandling som är nödvändig vid systemiska jäst- och svampinfektioner, och enades därför om att testning för DPD-brist före behandlingen inte behövs.
- Med tanke på den låga systemiska tillgängligheten till 5-fluorouracil vid topikal applicering drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för topikala 5-fluorouracilberedningar förblir oförändrat för alla godkända indikationer, men att information om risken för toxicitet i händelse av systemisk exponering hos patienter med DPD-brist ska läggas till i produktinformationen.
- PRAC enades även om ett meddelande till hälso- och sjukvården (direktadresserade informationsbrev, DHPC) och tidpunkter för distribution av detta.

Mot bakgrund av det ovanstående anser kommittén att nytta-riskförhållandet för 5-fluorouracil och de relaterade substanserna kapecitabin, tegafur och flucytosin är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännande för försäljning ändras för läkemedel som innehåller 5-fluorouracil eller de relaterade substanserna kapecitabin, flucytosin och tegafur.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.