

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

5-флуороурацил (5-fluorouracil) е пиримидинов аналог, който инхибира по конкурентен начин ензима тимидилат синтаза (TS), като по този начин създава недостиг на тимин и води до инхибиране на синтеза на дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) и цитотоксичността. Също така той инхибира в по-малка степен образуването на рибонуклеинова киселина (РНК). Тези ефекти са маркирани в най-голяма степен в бързо развиващите се клетки и могат да доведат до клетъчна смърт.

Дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) е факторът, който ограничава скоростта на 5-флуороурацил и има централна роля в моделите на елиминиране на 5-флуороурацил (и свързани вещества). Поради това лечението на пациенти с дефицит на DPD с флуороурацил или свързани вещества може да доведе до тежка и фатална токсичност.

Въпреки че дефицитът на DPD е известен риск за употребата на тези продукти и се препоръчва генетично изследване за дефицит на DPD за лекарствени продукти, използвани за онкологични показания, понастоящем не се изисква предварителен скрининг за дефицит на DPD преди започване на лечение.

През 2014 г. Френският институт за борба с рака (INCA) създаде и стартира 3-годишна болнична програма за клинични изследвания (PHRC) „FUSAFE“ (2015—2017 г.), координирана от Френската група за клинична онко-фармакология (GPCO-Unicancer) и Френската мрежа за фармакогенетика (RNPGx). Целта на FUSAFE е изготвяне на общи препоръки, за да се даде възможност за осигуряване на сигурно предписване на флуоропиримидини въз основа на предварително откриване на дефицит на DPD.

През 2018 г. INCA постави началото на задълбочен преглед на всички налични данни, свързани с предварителното изпитване за откриване на дефицит на DPD, а през декември 2018 г. публикува подробна препоръка относно най-подходящите методи за скрининг на дефицита на DPD с оглед на настоящите клинични практики в областта на онкологията.

Въз основа на тези препоръки Френската агенция по лекарствата (ANSM) счита, че информацията за продукта за системен флуороурацил и неговите предлекарства (капецитабин и тегафур) не отразява актуалните данни за различните скринингови тестове за откриване на дефицит на DPD, и на 13 март 2019 г. Франция инициира сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО на основания на данни за фармакологичната бдителност, като поиска от PRAC да направи оценка на необходимостта от предприемане на действия на равнище ЕС по отношение на откриването на пациенти с дефицит на DPD (особено чрез определяне на генотипа и/или определяне на фенотипа) при пациенти, лекувани със системен флуороурацил и свързани с флуороурацил вещества (капецитабин и тегафур), и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба следва да бъдат запазени, изменени, спрени или отменени.

Тъй като рискът от системна експозиция на 5-флуороурацил след прилагане на лекарствена форма за локално приложение или след като метаболизмът на флуцитозин не може да бъде напълно изключен, на пленарното си заседание през март 2019 г. PRAC одобри допълнително разширяването на обхвата на процедурата по сезиране, за да включи тези продукти в преразглеждането.

На 12 март 2020 г. PRAC прие препоръка, която след това беше разгледана от CHMP в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

## Цялостно резюме на научната оценка на PRAC

Парентерално 5-флуороурацил и свързани вещества, например капецитабин и тегафур, са системни флуоропиримидини, които се използват широко в онкологията като основата на голям процент от настоящи схеми на химиотерапия за широк спектър от ракови заболявания.

5-флуороурацил се предлага също под формата на лекарствени форми за локално приложение за лечение на леко осезаема и/или умерено плътна хиперкератотична актинична кератоза (клас I/II) при имунокомпетентни възрастни пациенти, както и за лечение на брадавици (5-флуороурацил, 0,5 % разтвор) или лечение на повърхностни предзлокачествени и злокачествени лезии; кератози, включително сенилни, актинични и арсенични форми, кератоакантома, болест на Боуен и повърхностен базално-клетъчен карцином (5-FU, 5% крем).

Флуцитозин (5-FC), друго предлекарство на 5-флуороурацил, е специално показан за тежки системни гъбични инфекции с чувствителни патогени.

DPD е основният метаболизиращ ензим на 5-флуороурацил (80—85 % от катаболичния клирънс). Дейността му е обект на голяма изменчивост, което води до разнообразни възможни състояния на ензимен дефицит, вариращи от частична до пълна загуба на ензимна активност. Дефицитът на DPD е свързан отчасти с генетичните полиморфизми в неговия ген, DPYD, но може да има и други причини. Разпространението на частичен и тотален дефицит на DPD в цялата популация варира между различните източници и се оценява на приблизително 3 % — 9 % и съответно на 0,01 % — 0,3 %.

Лечението на пациенти с дефицит на DPD с 5-флуороурацил или свързани вещества може да доведе до тежки и животозастрашаващи нежелани реакции, например тежка диария, стоматит, неутропения и невротоксичност. Изглежда, че токсичността, свързана с флуоропиримидин при пациенти с дефицит на DPD, корелира с дейността на DPD с най-силните, често животозастрашаващи или дори фатални случаи на токсичност, наблюдавани при пациенти с тотален дефицит на DPD. Поради това PRAC счита, че съотношението полза/риск за парентерален 5-флуороурацил и свързаните вещества капецитабин, тегафур и флуцитозин не е благоприятно при пациенти с тотален дефицит на DPD и следователно тези лекарствени продукти следва да бъдат противопоказани при пациенти с известен тотален дефицит на DPD.

Клиничната ситуация в случай на частична загуба на активност на DPD не е толкова ясна. Частичният дефицит на DPD се свързва също с повишен риск от тежка токсичност, но при липсата на подходящо алтернативно лечение пациентите могат да бъдат третирани с повишено внимание. Може да се обмисли намаляване на дозата.

За да оцени методите за идентифициране на пациенти с частичен или тотален дефицит на DPD преди лечението и за намаляване на риска от тежки или животозастрашаващи токсичности, PRAC разгледа данните, предоставени по време на сезирането от страна на притежателите на разрешенията за употреба на съответните продукти във връзка с риска от токсичност, свързан с дефицита на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), както и с различните методи за скрининг, налични понастоящем за идентифициране на пациенти с дефицит на DPD, както и анализ на данните на EudraVigilance от ЕМА и представяне на становища от трети страни. PRAC взе под внимание и резултата от консултацията с научната консултативна група по онкология и работната група по фармакогеномика на ЕМА.

Идентифицирането на пациенти с тотален и частичен дефицит на DPD може да насочи решението по отношение на това кой не следва да бъде третиран с флуоропиримидини и кой следва да бъде третиран с намалена доза поради повишения риск от тежки или животозастрашаващи токсичности. Към днешна дата определянето на генотипа и фенотипа се считат за най-добрите налични методи за идентифициране на пациенти, страдащи от дефицит на DPD, но и двата метода имат известни ограничения.

Чрез определяне на генотипа може да се идентифицира единствено дефицит на DPD, свързан с изпитаните варианти на DPYD, макар да изглежда, че други редки или неизвестни варианти на DPYD или негенетични фактори също могат да участват в намалената дейност на DPD. Освен това DPYD генотипът и DPD дейността корелират само умерено. Установено е, че редица пациенти с хетерозиготен DPYD генотип са показали нормална активност на DPD и поради това може да са диагностицирани с фалшиви положителни резултати. Същевременно сред наличните методи за скрининг на DPD определянето на генотипа е най-лесната, най-надеждната и най-използваната техника.

При определяне на DPD фенотипа може да се преодолеят тези трудности чрез пряко измерване на ендогенния DPD субстрат урацил (U). Има обаче неясноти относно граничните нива на урацил при определянето на тотален и частичен дефицит на DPD, тъй като те не са валидирани за бъдещи периоди. Освен това липсват надеждни данни както за безопасността, така и за ефикасността на адаптивното дозиране вследствие на липса на резултатите от изпитването при определяне на фенотипа.

При липса на данни за сравнение на двата метода PRAC предлага и двата да се включат в КХП като възможни подходи за идентифициране на пациенти, страдащи от дефицит на DPD.

Изпитването преди лечението за редки мутации на гена DPYD може да идентифицира пациенти с дефицит на DPD.

Четири варианта на DPYD с.1905+1G>A [известни също като DPYD\*2A], с.1679T>G [DPYD\*13], с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3 могат да доведат до пълно отсъствие или намаляване на ензимната активност на DPD. Други редки варианти също могат да бъдат свързани с повишен риск от сериозна или животозастрашаваща токсичност. Пациентите с някои хетерозиготни варианти на DPYD (включително с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) имат увеличен риск от тежка токсичност при лечението с флуоропиримидини. За известни хомозиготни и съставни хетерозиготни мутации в локуса на гена DPYD (напр. комбинации на четирите варианта с поне един алел на с.1905+1G>A или с.1679T>G), е известно, че предизвикват пълно или почти пълно отсъствие на ензимната активност на DPD.

Честотата на хетерозиготния генотип с.1905+1G>A в гена DPYD при пациенти от европейската раса е около 1 %, 1,1 % за вариантите с.2846A>T, 2,6-6,3% за с.1236G>A/НарВ3 и от 0,07 до 0,1 % за с.1679T>G. Данните за честотата на четирите варианти на DPYD в други популации, различни от кавказката, са ограничени. В момента четирите варианта на DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) се считат за отсъстващи на практика в популациите с афро (-американски) или азиатски произход.

Измежду различните методи за определяне на фенотипа, изследвани до момента, измерването на нивата на урацил в кръвта е определено като най-клинично полезно. За фенотипно характеризиране на дефицит на DPD се препоръчва измерването на предтерапевтични нива на

ендогенния DPD субстрат урацил (U) в кръвта. Повишените концентрации на урацил по време на предварителното лечение се свързват с повишен риск от токсичност. Въпреки неяснотите относно праговете на урацил за определяне на тоталния и частичен дефицит на DPD, нивото на урацил в кръвта  $\geq 16$  ng/ml и  $< 150$  ng/ml следва да се счита за показателно за частичния дефицит на DPD и свързано с повишен риск от токсичност при флуоропиримидин. Ниво на урацил в кръвта  $\geq 150$  ng/ml следва да се счита за показателно за тотален дефицит на DPD и се свързва с риск за животозастрашаваща или фатална токсичност на флуоропиримидин. За да се характеризират по-добре крайните нива за дефицит на DPD и свързаната с тях оптимална корекция на дозата, са необходими повече изследвания.

В допълнение към превантивното тестване на DPD, терапевтичният фармакологичен надзор (TDM) на нивата на 5-флуороурацил в кръвта е препоръчителна стратегия за оптимизиране на дозирането на 5-флуороурацил. Поради това при пациенти, лекувани с 5-флуороурацил (i.v.), TDM може да представлява ценен допълнителен метод към методите за предварително определяне на дефицит на DPD, например определяне на фенотипа или определяне на генотипа и преодоляване на ограничените познания за безопасността и ефикасността на намалената доза. Комбинирането на предварително определяне на фенотипа или на генотипа с TDM може да подобри съотношението полза/риск за терапията, базирана на 5-флуороурацил. Поради това в КХП на продукти, съдържащи 5-флуороурацил (i.v.), се включва информацията относно TDM. TDM не се счита за полезно за пациенти, лекувани с капецитабин системно, тъй като системната експозиция на капецитабин и метаболитите на капецитабин в плазмата, изглежда, имат лоша предиктивна стойност за безопасността и ефикасността.

Новите препоръки за изследване на DPD преди лечението отговарят на изискванията за важна промяна на съществуващата практика по отношение на лекарствените продукти и следва да бъдат съобщени на съответните медицински специалисти от ДНРС.

Оптималното лечение на пациенти с частичен дефицит на DPD, както и на най-добрата методика за изследване за идентифициране на пациенти с повишен риск от остра токсичност, остава несигурно и следва да бъде допълнително проучено. ПРУ и други заинтересовани страни, включително академичните среди, се насърчават да извършват допълнителни изследвания, съсредоточени върху настоящите пропуски и неясноти в знанията, включително, но не само по отношение на оптималния метод за изпитване с цел идентифициране на пациенти, изложени на риск от тежка токсичност, свързана с DPD, оптималната доза за пациенти с положителни резултати за частичен дефицит на DPD, клиничния резултат по отношение на ефикасността (OS, PFS) и безопасността (честота  $\geq$  токсичност от степен 3) при пациенти с частичен дефицит на DPD, надеждността на предложената горна граница ( $> 150$  ng/ml) и по-ниската ( $\leq 16$  ng/ml) гранична стойност за урацилемия за дискриминиране на пациенти с нормална DPD активност, частичен дефицит на DPD и тотален дефицит на DPD и прилагането на препоръката за скриниране на пациенти за дефицит на DPD и за използване на TDM в различните държави — членки на ЕС.

За разлика от експозицията на флуоропиримидин при раковите заболявания, системната наличност на 5-флуороурацил обикновено е много ниска след локално приложение. При 5 % от лекуваните с флуороурацил пациенти с измерими плазмени концентрации на 5-флуороурацил и достатъчно данни за изчисляване на фармакокинетичните параметри, AUC варира между 14,507 и 37,518 NGH/ml, което е 100—1,000 пъти по-ниско от препоръчаната AUC за основаната на флуоропиримидин терапия при рак. Следователно съотношението полза/риск за лекарствените

форми на 5-флуороурацил за локално приложение при всички разрешени показания остава непроменено и не се изисква изпитване преди лечението с DPD за пациенти, лекувани локално с 5-флуороурацил. Същевременно PRAC счита, че в информацията за продукта следва да бъде предоставена информация за тези продукти, за да се отрази ниският риск за пациенти с дефицит на DPD и потенциален по-висок риск в случай на системна експозиция.

Флуороурацил е метаболит на флуцитозин. DPD е ключов ензим, който участва в метаболизма и елиминирането на флуороурацил и въпреки че само малка част от флуцитозин се метаболизира до флуороурацил, рискът от остри токсичности, предизвикани от флуороурацил, не може напълно да се изключи. Въз основа на това PRAC счита, че флуцитозин не трябва да се използва при пациенти с известен тотален дефицит на DPD. Освен това може да се вземе предвид определянето на дейността на DPD, когато съществува потвърдена или предполагаема лекарствена токсичност. В случай на съмнение за лекарствена токсичност следва да се разгледа възможността за спиране на лечението. PRAC препоръчва тази информация да бъде съобщавана на съответните медицински специалисти от DHPC. Тъй като гъбичните инфекции следва да се лекуват бързо, не е целесъобразно да се отлага стартирането на флуцитозин, поради което не се изисква изпитване преди лечението с DPD.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, следствие от данните за лекарствена безопасност на лекарствените продукти, съдържащи 5-флуороурацил и свързани вещества.
- PRAC разгледа съвкупността от данни, предоставени по време на това преразглеждане, във връзка с риска от токсичност, свързан с недостига на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), и с различните методи за скрининг, налични понастоящем за идентифициране на пациенти с дефицит на DPD. Тези данни включваха писмените отговори, изпратени от притежателите на разрешение за употреба, анализа на данните от EudraVigilance от страна на EMA, становищата на трети страни, както и резултата от консултациите с консултативната научна група по онкология и работната група по фармакогеномика на EMA.
- PRAC потвърди настоящите познания, че употребата на 5-флуороурацил за системна употреба и свързаните с нея вещества при пациенти с дефицит на DPD се свързва с повишен риск от токсичност.
- Поради това PRAC счита, че съотношението полза/риск за 5-флуороурацил (i.v.) и свързаните вещества капецитабин, тегафар и флуцитозин не е благоприятно при пациенти с тотален дефицит на DPD и следователно тези лекарствени продукти следва да бъдат противопоказани при пациенти с известен тотален дефицит на DPD. PRAC стигна също до заключението, че пациентите с частичен дефицит на DPD следва да бъдат третирани с коригирана начална доза.
- За да се сведе до минимум рискът от повишена токсичност, PRAC препоръчва изпитването за дефицит на DPD да се извършва преди започване на лечението. PRAC счита, че

определянето на генотипа и определянето на фенотипа чрез оценка на нивата на урацил в кръвта понастоящем са най-подходящите методи за идентифициране на пациенти с дефицит на DPD. Въпреки че и двата метода имат ограничения, PRAC се съгласи, че информацията за продукти, съдържащи 5-флуороурацил (i.v.), капецитабин и тегафар, следва да предостави информация за тези две методологии за изпитване заедно с насоки за разглеждане на приложимите клинични насоки.

- При пациенти, които изискват лечение с флуцитозин, PRAC счита, че изпитване преди лечението с DPD не би било съвместимо с необходимостта от незабавно лечение, което се изисква за системни дрождеви и гъбични инфекции, и поради това се съгласи, че не се изисква предварително изпитване за дефицит на DPD.
- Като се има предвид ниската степен на системна наличност на 5-флуороурацил след локално приложение, PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените форми на 5-флуороурацил за локално приложение остава непроменено за всички разрешени показания, но информацията относно риска от токсичност при пациенти с дефицит на DPD в случай на системна експозиция следва да бъде въведена в информацията за продукта.
- PRAC се договори също за директна здравна професионална комуникация с медицинските специалисти, заедно със сроковете за нейното разпространение.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск за продукти, съдържащи 5-флуороурацил (i.v.) и свързаните вещества капецитабин, тегафар и флуцитозин, остава благоприятно, при условие че съгласуваните изменения бъдат въведени в информацията за продукта.

Вследствие на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи 5-флуороурацил и свързаните вещества капецитабин, тегафар и флуцитозин.

### **Становище на CHMP**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.