

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

5-fluorouratsiil (5-FU) on pürimidiini analoog, mis inhibeerib täielikult ensüümi tümidülaadi süntaasi, tekitades tümiinivaeguse, mille tulemusel inhibeerub desoksüribonukleiinhappe (DNA) süntees ja avaldub tsütotoksiline toime. 5-fluorouratsiil inhibeerib vähem ka ribonukleiinhappe (RNA) sünteesi. Eriti avalduvad need toimed kiiresti paljunevatel rakkudel ja võivad põhjustada rakusurma.

5-fluorouratsiili katabolismi kiiruse määrab dihüdropürimidiini dehüdrogenaas (DPD), millel on keskne roll 5-fluorouratsiili (ja sarnaste ainete) kõrvaldamise mustrites. DPD-vaegusega patsientide ravi fluorouratsiili või sarnaste ainetega võib seega põhjustada rasket ja fataalset toksilisust.

Kuigi DPD-vaegus on nende ravimite kasutamisel teadaolev risk ja onkoloogilistel näidustustel kasutatavate ravimite korral on soovitatav teha DPD-vaeguse geenitestid, ei nõuta praegu enne ravi alustamist DPD-vaeguse sõelteste.

2014. aastal alustas Prantsusmaa vähiinstituut (INCA) 3-aastast kliinilist haiglauuringute programmi FUSAFE (2015–2017), mida koordineerisid Prantsusmaa kliinilise onkofarmakoloogia ühing (GPCO-Unicancer) ja Prantsusmaa farmakogeneetikavõrgustik (RNPGx). FUSAFE eesmärk oli koostada valdkonnale soovitud, mis võimaldavad fluoropürimidiinravi turvalist määramist DPD-vaeguse eelneva tuvastamise alusel.

2018. aastal vaatas INCA DPD-vaeguse eeltestimise kõik kättesaadavad andmed põhjalikult läbi ning avaldas 2018. aasta detsembris DPD-vaeguse asjakohaseimate sõelumismeetodite üksikasjalikud soovitud, arvestades praegusi onkoloogilisi kliinilisi tavasid.

Nende soovitude põhjal järeldas Prantsusmaa ravimiamet (ANSM), et süsteemse fluorouratsiili ja selle eelravimite (kapetsitabiini ja tegafuuri) ravimiteave ei kajasta DPD-vaeguse tuvastamise eri sõeltestide praegusi tõendeid, ning Prantsusmaa tegi 13. märtsil 2019 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise, milles palub ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata vajadust võtta ELi tasandil meetmeid seoses DPD-vaegusega patsientide tuvastamisega (eelkõige genotüüpimise ja/või fenotüüpimise abil) patsientide seas, keda ravitakse süsteemse fluorouratsiili ja sarnaste ainetega (kapetsitabiini ja tegafuuriga), ja anda soovitus, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Et 5-fluorouratsiili toopilise ravimvormi manustamise või flutsütosiini metabolismi järgse süsteemse kokkupuute riski ei saa täielikult välistada, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee 2019. aasta märtsis toimunud täiskogu istungil laiendada esildismenetluse ulatust, kaasates ka need ravimid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 12. märtsil 2020 vastu soovitude, mida inimravimite komitee arutas seejärel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Parenteraalne 5-fluorouratsiil ja sarnased ained (nt kapetsitabiin ja tegafuur) on süsteemsed fluoropürimidiinid, mida kasutatakse onkoloogias mitmesuguste vähktõbede ravis paljude praeguste keemiaravirežiimide põhikomponendina.

5-fluorouratsiili turustatakse ka toopiliste ravimvormidena, mis on näidustatud immunokompetentsetele täiskasvanud patsientidele veidi palpeeritava ja/või mõõduka paksusega hüperkeratootilise kiirguskeratoosi (I/II aste) raviks, samuti tüügaste raviks (5-fluorouratsiil, 0,5% lahus) või pindmiste eelpahaloomuliste ja pahaloomuliste nahalesioonide, keratooside raukus-, solaar- ja arseenvormi, keratoakantoomi, Bowen'i tõve ja pindmise basaalkrak-kartsinoomi raviks (5-fluorouratsiil, 5% kreem).

Ka flutsütosiin (5-FC) on 5-fluorouratsiili eelravim ja see on erinäidustatud tundlike patogeenide põhjustatud raskete süsteemsete seeninfektsioonide korral.

DPD on 5-fluorouratsiili peamine metaboliseeriv ensüüm (80%...85% kataboolsest eliminatsioonist). Selle aktiivsus on väga varieeruv, millest tulenevad võimalikud ensüümpuudulikkused ensüümi aktiivsuse osalisest vähenemist kuni täieliku puudumiseni. DPD-vaegust seostatakse geneetiliste polümorfismidega selle geenis *DPYD*, kuid sellel võib olla ka muid põhjusi. Osalise ja täieliku DPD-vaeguse levimus kogu populatsioonis varieerub eri allikates ja on hinnanguliselt vastavalt ligikaudu 3%...9% ja 0,01%...0,3%.

DPD-vaegusega patsientide ravi 5-fluorouratsiili või sarnaste ainetega võib põhjustada raskeid ja eluohtlikke kõrvalnähte, näiteks rasket kõhulahtisust, stomatiiti, neutropeeniat ja neurotoksilisust. Fluoropürimidiiniga seotud toksilisus DPD-vaegusega patsientidel näib korreleeruvat DPD aktiivsusega – suurimat ja sageli eluohtlikku või isegi fataalset toksilisust on täheldatud täieliku DPD-vaegusega patsientidel. Seega on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et parenteraalse 5-fluorouratsiili ja sarnaste ainete kapetsitabiini, tegafuuri ja flutsütosiini kasulikkuse ja riski suhe on täieliku DPD-vaegusega patsientidel ebasoodne ning seega peavad need ravimid olema vastunäidustatud teadaoleva täieliku DPD-vaegusega patsientidele.

DPD aktiivsuse osalise puudumise korral on kliiniline olukord ebaselge. Osaline DPD-vaegus on seotud ka raske toksilisuse suurema riskiga, kuid sobiva muu ravi puudumisel võib patsiente ravida ettevaatlikult. Kaalutleda võib annuse vähendamist.

Et hinnata meetodeid, millega enne ravi tuvastada osalise või täieliku DPD-vaegusega patsiente ja leevendada raske või eluohtliku toksilisuse riski, arutas ravimiohutuse riskihindamise komitee andmeid, mille esitasid esildise raames asjaomaste ravimite müügilubade hoidjad seoses dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) vaegusega seotud toksilisuse riskiga ja seoses eri sõelumismeetoditega, mis on praegu kättesaadavad DPD-vaegusega patsientide tuvastamiseks, ning samuti EMA andmebaasi EudraVigilance andmete analüüsi ja kolmandate isikute sekkumisi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas ka onkoloogia teadusnõuanderühma ja EMA farmakogenoomika töörühmaga konsulteerimise tulemust.

Täieliku või osalise DPD-vaegusega patsientide tuvastamine võib aidata otsustada, keda ei tohi ravida fluoropürimidiinidega ja keda tuleb ravida väiksema annusega, sest neil on raske või eluohtliku toksilisuse tekkeks suurem risk. Praegu peetakse DPD-vaegusega patsientide tuvastamise parimateks kättesaadavateks meetoditeks genotüüpimist ja fenotüüpimist, kuid mõlemal meetodil on piiranguid.

Genotüüpimine suudab tuvastada ainult DPD-vaegusi, mis on seotud geeni *DPYD* testitavate variantidega, kuid näib, et DPD aktiivsuse vähenemist võivad põhjustada ka geeni *DPYD* muud haruldased või tundmatud variandid või mittegeneetilised tegurid. Peale selle korreleeruvad geeni *DPYD* genotüüp ja DPD aktiivsus ainult mõõdukalt. Paljude geeni *DPYD* heterosügootse genotüübiga patsientide korral on tõendatud, et nende DPD-aktiivsus on normaalne, ja seega võivad nad saada valepositiivse diagnoosi. Genotüüpimine on DPD kättesaadavate sõelumismeetodite seas siiski kõige lihtsam teha, kõige usaldusväärsem ja kõige paremini rakendatav meetod.

DPD fenotüüpimine võib aidata neid probleeme lahendada DPD endogeense substraadi uratsiili (U) vahetu mõõtmise abil. Samas on täielikku ja osalist DPD-vaegust piiritlevad uratsiili lävikontsentratsioonides määramatust, sest neid ei ole prospektiivselt valideeritud. Lisaks puuduvad kindlad andmed DPD fenotüüpimise tulemuste põhjal kohandatud annuste ohutuse ja efektiivsuse kohta.

Et neid meetodeid võrdlevad andmed puuduvad, tegi ravimiohutuse riskihindamise komitee ettepaneku lisada ravimiteabesse mõlemad meetodid DPD-vaegusega patsientide tuvastamise võimalike lähenemistena.

DPD-vaegusega patsiente võimaldavad tuvastada geeni *DPYD* harvikmutatsioonide ravieelsed testid.

DPD ensüümaktiivsuse puudumise või vähenemise suudavad põhjustada geeni *DPYD* neli varianti: c.1905+1G>A (ehk *DPYD**2A), c.1679T>G (ehk *DPYD**13), c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3. Raske või eluohtliku toksilisuse suurema riskiga võivad olla seotud ka muud harvikvariandid. Raske toksilisuse suurem risk fluoropürimidiinidega ravimisel esineb patsientidel, kellel on geeni *DPYD* teatud heterosügootsed variandid (sh variandid c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3). Teatud homosügootsed mutatsioonid ja heterosügootsed mitmikmutatsioonid *DPYD* geenilookuses (nt nelja variandi kombinatsioonid, milles vähemalt üks alleel on c.1905+1G>A või c.1679T>G) põhjustavad teadaolevalt DPD ensüümaktiivsuse täieliku või peaaegu täieliku puudumise.

DPYD-geeni heterosügootse genotüübi c.1905+1G>A sagedus europiidsete patsientide populatsioonis on ligikaudu 1%, c.2846A>T sagedus 1,1%, c.1236G>A/HapB3 sagedus 2,6%...6,3% ning c.1679T>G sagedus 0,07%...0,1%. *DPYD* nelja variandi sageduse andmed mitteeuropiidsetes populatsioonides on piiratud. Praegu ollakse seisukohal, et *DPYD* neli varianti (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) praktiliselt puuduvad Aafrika (afroameerika) ja Aasia päritolu populatsioonides.

Mitme uuritud fenotüüpimismeetodi hulgast peetakse praegu kliiniliselt kõige kasulikumaks vere uratsiilitasemete mõõtmist. DPD-vaeguse fenotüüpseks iseloomustamiseks soovitatakse mõõta DPD endogeense substraadi uratsiili (U) ravieelseid tasemeid veres. Uratsiili suurem ravieelne kontsentratsioon on seotud toksilisuse suurema riskiga. Kuigi täielikku ja osalist DPD-vaegust määratlevates uratsiili läviväärtustes on määramatust, tuleb vere uratsiilitaset ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml pidada viiteks osalisele DPD-vaegusele ja kaasnevale fluoropürimidiini toksilisuse suuremale riskile. Vere uratsiilitaset ≥ 150 ng/ml tuleb pidada viiteks täielikule DPD-vaegusele ja kaasnevale fluoropürimidiini eluohtliku või fataalse toksilisuse riskile. DPD-vaegust piiritlevate lävitasemete paremaks iseloomustamiseks ja seotud optimaalse annuse kohandamiseks on vaja täiendavaid teadusuuringuid.

Lisaks ravieelsele DPD testimisele soovitatakse vere 5-fluorouratsiili tasemete ravimiseire strateegiat, et optimeerida 5-fluorouratsiili annustamist. Ravimiseire võib intravenoosse 5-fluorouratsiiliga ravitavatel patsientidel seega olla DPD-vaeguse eeltuvastusmeetodite, näiteks fenotüüpimise või genotüüpimise kõrval väärtuslik täiendav meetod ja laiendada senini piiratud teadmisi väiksemate annuste ohutuse ja efektiivsuse kohta. Eelneva fenotüüpimise või genotüüpimise kombineerimine ravimiseirega võimaldab parandada 5-fluorouratsiilravi kasulikkuse ja riski suhet. Sel põhjusel lisatakse 5-fluorouratsiili (intravenoosne) sisaldavate ravimite ravimiteabesse ravimiseire teave. Ravimiseiret ei peeta kasulikuks kapetsitabiiniga ravitavatel patsientidel, sest kapetsitabiini ja kapetsitabiini metaboliitidega süsteemse kokkupuute andmed plasmas näivad vähe prognoosivat ohutust ja efektiivsust.

Uued DPD ravieelse testimise soovitusel muudavad oluliselt praegust tava seoses asjaomaste ravimitega ja need tuleb asjakohastele tervishoiutöötajatele edastada tervishoiutöötajate teatisega.

Osalise DPD-vaegusega patsientide optimaalses ravis ja raske toksilisuse suurema riskiga patsientide tuvastamise parimas meetodikas on endiselt määramatusi ja neid tuleb uurida rohkem. Ravimite müügilubade hoidjaid ja muid asjaomaseid sidusrühmi (sh akadeemilisi ringkondi) julgustatakse tegema teadusuuringuid, mis keskenduvad puuduvatele ja määramaatustega teadmistele, sealhulgas järgmise kohta: DPD raske toksilisuse riskiga patsientide tuvastamise optimaalne analüüsimeetod; osalise DPD-vaeguse positiivse diagnoosiga patsientide optimaalne ravi; kliiniline tulemus efektiivsusena (üldine elumus, progresseerumiseta elumus) ja ohutusena (≥ 3 . astme toksilisuse sagedus) osalise DPD-vaegusega patsientidel; uratsiileemia kavandatud ülemise (>150 ng/ml) ja alumise (≤ 16 ng/ml) läviväärtuse usaldusväärsus, et eristada normaalse DPD-aktiivsusega, osalise

DPD-vaegusega ja täieliku DPD-vaegusega patsiente; ning dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi vaeguse suhtes patsientide sõelumise ja ravimiseire kasutamise soovitude rakendamine ELi eri liikmesriikides.

Erinevalt fluoropürimidiiniga kokkupuutest vähikoldes on 5-fluorouratsiili süsteemne kokkupuude pärast toopilist manustamist väga väike. Fluorouratsiili 5% ravimvormiga ravitud patsientidel, kellel oli 5-fluorouratsiili plasmakontsentratsioon mõõdetav ja piisavalt andmepunkte farmakokineetika parameetrite arvutamiseks, oli kontsentratsioonikõvera alune pindala 14,507...37,518 ng·h/ml, mis on 100–1000 korda väiksem kui soovitatav kontsentratsioonikõvera alune pindala fluoropürimidiinipõhises vähiravis. Seega jääb 5-fluorouratsiili toopiliste ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe kõigil heakskiidetud näidustustel samaks ning toopilise 5-fluorouratsiiliga ravitavatel patsientidel ei nõuta ravieelset DPD-testimist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvas siiski, et asjakohaste ravimite ravimiteabes tuleb esitada teave, mis kajastab väikest riski DPD-vaegusega patsientidel ja võimalikku suurt riski süsteemsel kokkupuutel.

Fluorouratsiil on flutsütosiini metaboliit. DPD on üks põhiensüüme, mis osaleb fluorouratsiili metabolismis ja eliminatsioonis ning kuigi fluorouratsiiliks metaboliseerub ainult väike kogus flutsütosiini, ei saa täielikult välistada riski, et DPD-vaeguse tõttu indutseerib fluorouratsiil raskeid toksilisusi. Selle põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et flutsütosiini ei tohi kasutada patsientidel, kellel on diagnoositud täielik DPD-vaegus. Lisaks võib kinnitatud või oletatava ravimitoksilisuse korral kaalutleda DPD aktiivsuse määramist. Kui kahtlustatakse ravimi toksilisust, tuleb kaalutleda ravi lõpetamist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas edastada see teave asjakohastele tervishoiutöötajatele tervishoiutöötajate teatisega. Et seeninfektsioone tuleb ravida kiiresti, ei ole flutsütosiiniga ravi alustamisega viivitamine kohane ja seetõttu ei nõuta ravieelset DPD-testimist.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt menetlust, mis käsitles 5-fluorouratsiili ja sarnaseid aineid sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki menetluse raames esitatud andmeid seoses dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) vaegusega seostatava toksilisuse riski ja mitmesuguste praeguste sõelumismeetoditega, millega tuvastada DPD-vaegusega patsiente. Need andmed hõlmasid ravimi müügiloo hoidja esitatud kirjalikke vastuseid, EMA andmebaasi EudraVigilance andmete analüüsi, kolmandate isikute sekkumisi ning onkoloogia teadusnõuanderühma ja EMA farmakogenoomika töörühmaga konsulteerimise tulemust.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitas praegust teadmist, et süsteemse 5-fluorouratsiili ja sarnaste ainete kasutamine DPD-vaegusega patsientidel on seotud toksilisuse suurema riskiga.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne) ja sarnaste ainete kapetsitabiini, tegafuuri ja flutsütosiini kasulikkuse ja riski suhe on täieliku DPD-vaegusega patsientidel negatiivne, ning kinnitas, et need ravimid peavad olema vastunäidustatud patsientidele, kellel on tuvastatud täielik DPD-vaegus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas ka, et osalise DPD-vaegusega patsiente tuleb ravida kohandatud lähteannusega.
- Suurema toksilisuse riski minimeerimiseks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teha enne ravi alustamist DPD-vaeguse testid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et

vere uratsiilitaseme hindamise teel genotüüpimine ja fenotüüpimine on praegu sobivaimad meetodid DPD-vaegusega patsientide tuvastamiseks. Kuigi mõlemal meetodil on piiranguid, nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 5-fluorouratsiili (intravenoosne), kapetsitabiini ja tegafuuri sisaldavate ravimite ravimiteabes peab olema teave mõlema analüüsimetoodika kohta koos suunisega kaalutleda asjaomaseid kliinilisi suuniseid.

- Flutsütosiinravi vajavate patsientidega seoses märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravieelne DPD-testimine ei ole kooskõlas pärm- ja seeninfektsioonide kohese ravi vajadusega, ja nõustus seega, et DPD-vaeguse ravieelne testimine ei ole nõutav.
- Arvestades 5-fluorouratsiili vähest süsteemset saadavust pärast toopilist manustamist, järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et 5-fluorouratsiili toopiliste ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe jääb kõigil heakskiidetud näidustustel samaks, kuid ravimiteabesse tuleb lisada teave, et DPD-vaegusega patsientidel esineb süsteemsel kokkupuutel toksilisuse risk.
- Samuti leppis ravimiohutuse riskihindamise komitee kokku, et saadetakse tervishoiutöötajate teatis, ja selle saatmise ajakava.

Ülaltoodut arvestades järeltas komitee, et 5-fluorouratsiili ja sarnaseid aineid kapetsitabiini, tegafuuri ja flutsütosiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Seega soovib inimravimite komitee muuta 5-fluorouratsiili või sarnaseid aineid kapetsitabiini, flutsütosiini ja tegafuuri sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.