

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

5-fluorouracil (5-FU) je pirimidinski analog koji konkurentno inhibira enzim timidilat sintazu (TS), stvarajući tako nedostatak timina i rezultirajući inhibicijom sinteze deoksiribonukleinske kiseline (DNK) i citotoksičnosti. Također inhibira, u manjoj mjeri, stvaranje ribonukleinske kiseline (RNK). Ovi učinci najviše su izraženi u brzorastućim stanicama i mogu dovesti do stanične smrti.

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) korak je koji ograničava brzinu katabolizma 5-fluorouracila i ima ključnu ulogu u eliminacijskim uzorcima 5-fluorouracila (i srodnih tvari). Liječenje bolesnika s nedostatkom DPD-a fluorouracilom ili srodnim tvarima može stoga rezultirati ozbiljnom i fatalnom toksičnošću.

Iako je nedostatak DPD-a poznat rizik za primjenu ovih lijekova i preporučuje se genetsko testiranje na nedostatak DPD-a za lijekove koji se upotrebljavaju u onkološkim indikacijama, a prije početka liječenja trenutačno nije propisan prethodni probir za nedostatak DPD-a.

Tijekom 2014. godine Francuski institut za rak (INCA) osnovao je i pokrenuo trogodišnji bolnički klinički istraživački program (PHRC) FUSAFE (2015. – 2017.), koji su koordinirale Francuska skupina za kliničku onkofarmakologiju (GPCO-Unicancer) i Francuska mreža za farmakogenetiku (RNPGx). Cilj FUSAFE-a bio je razraditi kolegijalne preporuke za omogućavanje sigurnog propisivanja fluoropirimidina na temelju prethodnog otkrivanja nedostatka DPD-a.

U 2018. godini INCA je pokrenula detaljnu reviziju svih dostupnih podataka u vezi s prethodnim testiranjima radi otkrivanja nedostatka DPD-a, a u prosincu 2018. godine objavila je detaljnu preporuku o najprikladnijim metodama za probir nedostatka DPD-a s obzirom na trenutačne kliničke prakse u onkologiji.

Na temelju tih preporuka, Francuska agencija za lijekove (ANSM) smatrala je da informacije o lijeku sistemskog fluorouracila i njegovih prolijevkova (kapecitabina i tegafura) ne odražavaju trenutačne dokaze o različitim ispitivanjima probira za otkrivanje nedostatka DPD-a, a 13. ožujka 2019. Francuska je pokrenula upućivanje u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ proisteklo iz podataka o farmakovigilanciji, zahtijevajući od PRAC-a da procijeni potrebu za djelovanjem na razini EU-a u vezi s otkrivanjem bolesnika s nedostatkom DPD-a (posebno putem genotipizacije i/ili fenotipizacije) kod bolesnika liječenih sistemskim fluorouracilom i srodnim tvarima (kapecitabinom i tegafurom) i izdaje preporuku o tome trebaju li se odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet održavati, mijenjati, suspendirati ili ukinuti.

Kako se rizik od sistemske izloženosti 5-fluorouracilu nakon primjene topikalne formulacije ili nakon metabolizma flucitozina nije mogao u potpunosti isključiti, PRAC je tijekom plenarne sjednice u ožujku 2019. nadalje zaključio da treba proširiti područje primjene postupka upućivanja kako bi te lijekove uključio u pregled.

PRAC je 12. ožujka 2020. donio preporuku koju je zatim razmatrao Odbor za lijekove za humanu uporabu u skladu s člankom 107. točkom (k) Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Parenteralni 5-fluorouracil i srodne tvari poput kapecitabina i tegafura su sistemski fluoropirimidini široke primjene u onkologiji kao okosnica velikog postotka trenutačnih režima kemoterapije u širokom spektru karcinoma.

5-fluorouracil dostupan je i kao topikalna formulacija za liječenje blago opipljive i/ili umjereno guste hiperkeratotske aktiničke keratoze (stupanj I./II.) kod imunokompetentnih odraslih bolesnika, kao i za liječenje bradavica (5-fluorouracil, 0,5 % otopina) ili liječenje površinskih premalignih i malignih lezija

kože; keratoze, uključujući senilne, aktiničke i arsenske oblike, keratoakantoma, Bowenove bolesti i površinskog karcinoma bazalnih stanica (5-FU, 5 % krema).

Flucitozin (5-FC), još jedan prolijek 5-fluorouracila, posebno je indiciran za teške sistemske gljivične infekcije s osjetljivim patogenima.

DPD je glavni metabolizirani enzim 5-fluorouracila (80 - 85 % kataboličkog klirensa). Njegova aktivnost podložna je širokoj varijabilnosti, što rezultira mogućim rasponom enzimskih nedostataka koji prelaze od djelomičnog do potpunog gubitka aktivnosti enzima. Nedostatak DPD-a dijelom je povezan s genetskim polimorfizmima njegova gena DPYD, ali može imati i druge uzroke. Prevalencija djelomičnog i potpunog nedostatka DPD-a u cijeloj populaciji varira između različitih izvora i procijenjena je na 3 % – 9 % i 0,01 % – 0,3 %.

Liječenje bolesnika s nedostatkom DPD-a pomoću 5-fluorouracila ili srodnih tvari može rezultirati ozbiljnim i po život opasnim nuspojavama kao što su jak proljev, stomatitis, neutropenija i neurotoksičnost. Čini se da toksičnost povezana s fluoropirimidinom kod bolesnika s DPD-om korelira s aktivnošću DPD-a s najjačim, često opasnim po život ili čak fatalnim toksičnostima zabilježenima kod bolesnika s potpunim nedostatkom DPD-a. PRAC stoga smatra da omjer koristi i rizika od parenteralnog 5-fluorouracila i srodnih tvari kapecitabina, tegafura i flucitozina nije povoljan za bolesnike s potpunim nedostatkom DPD-a i stoga bi ovi lijekovi trebali biti kontraindicirani kod bolesnika s utvrđenim potpunim nedostatkom DPD-a.

Klinička situacija u slučaju djelomičnog gubitka aktivnosti DPD-a manje je jasna. Djelomični nedostatak DPD-a također je povezan s povećanim rizikom za ozbiljnu toksičnost, ali u nedostatku odgovarajućeg alternativnog liječenja, bolesnici se mogu liječiti s oprezom. Može se razmotriti smanjenje doze.

Kako bi procijenio metode za identifikaciju bolesnika s djelomičnim ili potpunim nedostatkom DPD-a prije liječenja i ublažavanje rizika od teških toksičnosti ili toksičnosti opasnih po život, PRAC je uzeo u obzir podatke koje su nositelji odobrenja za stavljanje u promet predmetnih lijekova dostavili tijekom upućivanja u odnosu na rizik od toksičnosti, povezane s nedostatkom dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) i trenutno dostupne za različite metode probira za identificiranje bolesnika s nedostatkom DPD-a, kao i analizu podataka EudraVigilancea uz intervenciju EMA-e i trećih strana. PRAC je također uzeo u obzir rezultate savjetovanja sa znanstvenom savjetodavnom skupinom za onkologiju i farmakogenomskom radnom skupinom EMA.

Identifikacija bolesnika s potpunim ili djelomičnim nedostatkom DPD-a može usmjeriti odluku o tome tko se ne smije liječiti fluoropirimidinima i tko se treba liječiti smanjenom dozom zbog povećanog rizika od teških ili po život opasnih toksičnosti. Genotipizacija i fenotipizacija do danas se smatraju najboljim raspoloživim metodama za identifikaciju bolesnika s nedostatkom DPD-a, ali obje metode imaju određena ograničenja.

Genotipizacija može identificirati samo nedostatke DPD-a povezane s testiranim varijantama DPYD-a, iako se čini da bi ostale rijetke ili nepoznate varijante DPYD-a ili negenetski faktori također mogli biti uključeni u smanjenu aktivnost DPD-a. Štoviše, genotip DPYD-a i aktivnost DPD-a koreliraju samo umjereno. Pokazalo se da je niz bolesnika s heterozigotnim genotipom DPYD-a pokazao normalno djelovanje DPD-a, pa im se stoga može dijagnosticirati lažno pozitivna aktivnost. Međutim, među dostupnim metodama probira DPD-a genotipizacija je najlakša za izvođenje, najstabilnija i najbolje implementirana tehnika.

Fenotipizacija DPD-a može prevladati ove izazove izravnim mjerenjem endogenog supstrata uracila (U). Međutim, postoje neizvjesnosti u razinama granične vrijednosti uracila koje definiraju potpun i djelomični nedostatak DPD-a jer nisu validirane prospektivno. Osim toga, nedostaju čvrsti podatci o sigurnosti i učinkovitosti adaptivnog doziranja nakon rezultata ispitivanja fenotipizacije DPD-a.

U nedostatku podataka koji bi uspoređivali obje metode, PRAC je predložio da se obje metode uključe u sažetak opisa svojstava lijeka kao mogući pristupi za identifikaciju bolesnika s nedostatkom DPD-a.

Testiranjem prije liječenja za rijetke mutacije gena DPYD mogu se identificirati bolesnici s nedostatkom DPD-a.

Četiri varijante DPYD-a c.1905+1G>A [poznate kao DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 mogu uzrokovati potpun nedostatak ili smanjenje enzimske aktivnosti DPD-a. Ostale rijetke varijante mogu također biti povezane s povećanim rizikom od ozbiljne ili po život opasne toksičnosti. Bolesnici s određenim heterozigotnim varijantama DPYD-a (uključujući c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) imaju povećan rizik od ozbiljne toksičnosti tijekom liječenja fluoropirimidinima. Zna se da određene homozigotne i složene heterozigotne mutacije u lokusu gena DPYD (npr. kombinacije četiriju varijanti s najmanje jednim alelom od c.1905+1G>A ili c.1679T>G) uzrokuju potpun ili gotovo potpun nedostatak enzimske aktivnosti DPD-a.

Učestalost heterozigotnog genotipa c.1905+1G>A u genu DPYD kod bolesnika bijele rase iznosi oko 1 %, 1,1 % za varijante c.2846A>T, 2,6 – 6,3 % za c.1236G>A/HapB3 i od 0,07 do 0,1 % za c.1679T>G. Podatci o učestalosti četiriju varijanti DPYD-a kod drugih populacija osim bijelaca ograničeni su. Trenutačno su četiri varijante DPYD-a (c.1905 + 1G>A, c.1679T>G, c.2846A T i c.1236G>A/HapB3) gotovo odsutne kod populacija afričkog (američkog) ili azijskog podrijetla.

Među nekoliko istraživanih metoda fenotipizacije dosad, mjerenje razine uracila u krvi identificirano je kao klinički najkorisnije. Za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD-a preporučuje se mjerenje razina endogenog DPD supstrata uracila (U) u krvi prije terapije. Povišene koncentracije uracila prije terapije povezane su s povećanim rizikom toksičnosti. Unatoč neizvjesnostima povezanim s pragovima uracila koji definiraju potpun i djelomični nedostatak DPD-a, razina uracila u krvi ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml treba se smatrati indikativnom za djelomični nedostatak DPD-a i povezanom s povećanim rizikom za toksičnost fluoropirimidina. Razina uracila u krvi ≥ 150 ng/ml treba se smatrati indikacijom potpunog nedostatka DPD-a i povezati s rizikom za životno opasnu ili fatalnu toksičnost fluoropirimidina. Da bi se bolje okarakterizirale granične vrijednosti za nedostatak DPD-a i povezano optimalno prilagođavanje doze, potrebno je obaviti dodatna istraživanja.

Uz preventivno testiranje DPD-a, preporučena je strategija terapijskog praćenja koncentracije 5-fluorouracila u krvi tijekom liječenja (TDM) radi optimizacije doziranja 5-fluorouracila. Za bolesnike liječene 5-fluorouracilom terapijsko praćenje koncentracije lijeka stoga može predstavljati vrijednu komplementarnu metodu naprednim metodama otkrivanja nedostatka DPD-a kao što su fenotipizacija ili genotipizacija te prevladati ograničeno znanje o sigurnosti i učinkovitosti smanjene doze.

Kombinacija napredne fenotipizacije ili genotipizacije s TDM-om može poboljšati omjer koristi i rizika za terapiju na temelju 5-fluorouracila. Stoga su informacije o TDM-u uključene u sažetak opisa svojstava lijekova koji sadrže 5-fluorouracil. TDM se ne smatra korisnim za bolesnike liječene kapecitabinom jer se čini da sistemska izloženost kapecitabinima i metabolitima kapecitabina u plazmi slabo predviđa sigurnost i učinkovitost.

Nove preporuke za testiranje DPD-a prije terapije smatraju se važnom promjenom trenutačne prakse u vezi s lijekovima i trebalo bi ih priopćiti odgovarajućim zdravstvenim radnicima putem pisma zdravstvenim radnicima.

Optimalno liječenje bolesnika s djelomičnim nedostatkom DPD-a, kao i najbolja metodologija testiranja za identificiranje bolesnika s povećanim rizikom od teške toksičnosti ostaju neizvjesni i treba ih dalje istražiti. Nositelji odobrenja za stavljanje u promet i drugi odgovarajući dionici, uključujući akademski kadar, potiču se na daljnja istraživanja s naglaskom na trenutačne nedostatke i neizvjesnosti u znanju, uključujući, ali ne isključivo, optimalnu metodu ispitivanja kako bi se identificirali bolesnici s rizikom od teške toksičnosti povezane s DPD-om, optimalnu dozu za bolesnike koji su pozitivno testirani na

djelomični nedostatak DPD-a, klinički ishod u pogledu djelotvornosti (OS, PFS) i sigurnosti (učestalost toksičnosti ≥ 3 stupnja) kod bolesnika s djelomičnim nedostatkom DPD-a, pouzdanosti predloženih gornjih (> 150 ng/ml) i donjih (≤ 16 ng/ml) graničnih vrijednosti uracilemije radi razlučivanja bolesnika s normalnom DPD aktivnošću, djelomičnim DPD-om i potpunim nedostatkom DPD-a, te provedbu preporuke za testiranje bolesnika na nedostatak DPD-a i primjenu TDM-a u različitim državama članicama EU-a.

Za razliku od izloženosti fluoropirimidinu kod raka, sistemska dostupnost 5-fluorouracila obično je veoma niska nakon topikalne primjene. Kod bolesnika liječenih 5 %-tnom formulacijom fluorouracila, s mjerljivim koncentracijama 5-fluorouracila u plazmi i dovoljnim podacima za izračun farmakokinetičkih parametara, AUC se kretao od 14 507 do 37 518 ng-h/ml, što je 100 – 1000 puta ispod preporučenog AUC-a za terapiju kod raka koja se temelji na fluoropirimidinu. Stoga, omjer koristi i rizika topikalnih formulacija 5-fluorouracila u svim odobrenim indikacijama ostaje nepromijenjen i testiranje DPD-a prije liječenja nije potrebno za bolesnike liječene 5-fluorouracilom za topikalnu primjenu. Međutim, PRAC je smatrao da u informacijama o lijeku treba pružiti podatke koji odražavaju nizak rizik za bolesnike s nedostatkom DPD-a i potencijalni veći rizik u slučaju sistemske izloženosti.

Fluorouracil je metabolit flucitozina. DPD je ključni enzim koji sudjeluje u metabolizmu i eliminaciji fluorouracila i iako se samo mala količina flucitozina metabolizira u fluorouracil, rizik od teških toksičnosti izazvanih nedostatkom DPD-a ne može se u potpunosti isključiti. Na temelju toga, PRAC je smatrao da se flucitozin ne smije primjenjivati kod bolesnika s poznatim potpunim nedostatkom DPD-a. Pored toga, može se razmotriti određivanje aktivnosti DPD-a ako je toksičnost lijeka potvrđena ili se sumnja na nju. U slučaju sumnje na toksičnost lijeka, potrebno je razmotriti prekid liječenja. PRAC je preporučio da se ove informacije pošalju relevantnim zdravstvenim radnicima putem pisma zdravstvenim radnicima. Budući da se gljivične infekcije trebaju brzo liječiti, kašnjenje u uvođenju flucitozina nije prikladno i stoga nije potrebno testiranje DPD-a prije liječenja.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka iz farmakovigilancije za lijekove koji sadrže 5-fluorouracil i srodne tvari.
- PRAC je uzeo u obzir ukupnost podataka podnesenih tijekom ovog pregleda u vezi s rizikom toksičnosti povezane s nedostatkom dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) i različitim postupcima probira koji su trenutačno dostupni kako bi se identificirali bolesnici s nedostatkom DPD-a. Ti su podatci uključivali odgovore koje su nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili u pisanom obliku, EMA-inu analizu podataka EudraVigilancea, intervencije trećih strana, kao i ishod konzultacija sa znanstvenom savjetodavnom skupinom za onkologiju i farmakogenomskom radnom skupinom EMA-e.
- PRAC je potvrdio trenutačna saznanja o tome da primjena 5-fluorouracila za sistemska primjenu i srodne tvari kod bolesnika s nedostatkom DPD-a sadrži povećan rizik od toksičnosti.
- PRAC stoga smatra da omjer koristi i rizika od 5-fluorouracila i kapecitabina, tegafura i flucitozina srodnih tvari nije povoljan za bolesnike s potpunim nedostatkom DPD-a i stoga bi ovi lijekovi trebali biti kontraindicirani kod bolesnika s poznatim potpunim nedostatkom DPD-a. PRAC je također zaključio da bolesnike s djelomičnim nedostatkom DPD-a treba liječiti prilagođenom početnom dozom.
- Kako bi umanjili rizik od povećane toksičnosti, PRAC je preporučio da se testiranje na nedostatak DPD-a provede prije početka liječenja. PRAC je genotipizaciju i fenotipizaciju s

procjenom testova razine uracila u krvi procijenio trenutačno najprikladnijim metodama za identifikaciju bolesnika s nedostatkom DPD-a. Iako obje metode imaju ograničenja, PRAC se složio da informacije o lijekovima koji sadrže 5-fluorouracil, kapecitabin i tegafur trebaju sadržavati informacije o tim dvjema metodologijama testiranja s uputama za razmatranje primjenjivih kliničkih smjernica.

- Za bolesnike kojima je potrebno liječenje flucitozinom, PRAC je procijenio da testiranje DPD-a prije liječenja ne bi bilo kompatibilno s potrebom za trenutačnim liječenjem potrebnim za sistemske gljivične infekcije i stoga se složio da testiranje nedostatka DPD-a prije liječenja nije potrebno.
- Uzimajući u obzir nisku sistemsku dostupnost 5-fluorouracila nakon topikalne primjene, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za topikalne formulacije 5-fluorouracila ostaje nepromijenjen u svim odobrenim indikacijama, ali da podatke o riziku toksičnosti kod bolesnika s nedostatkom DPD-a u slučaju sistemske izloženosti treba uvrstiti u informacije o lijeku.
- PRAC je također postigao dogovor o pismu zdravstvenim radnicima (DHPC) s vremenskim rokovima za distribuciju.

S obzirom na navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika 5-fluorouracila i srodnih tvari s kapecitabinom, tegafurom i flucitozinom ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.

Odbor je, slijedom toga, preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže 5-fluorouracil ili srodne tvari s kapecitabinom, flucitozinom i tegafurom.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.