

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

5-fluoruracils (5-FU) ir pirimidīna analogs, kas konkurējoši inhibē enzīmu timidilāta sintāzi (TS), tādējādi radot timīna deficītu un izraisot dezoksiribonukleīnskābes (DNS) sintēzes inhibīciju un citotoksicitāti. Tas mazākā mērā inhibē arī ribonukleīnskābes (RNS) veidošanos. Visizteiktāk šī ietekme skar strauji augošas šūnas un var izraisīt šūnu nāvi.

Dihidropirimidīna dehidrogenāze (DPD) ir 5-fluoruracila katabolisma ātrumu ierobežojoša viela, un tai ir būtiska nozīme 5-fluoruracila (un radniecīgo vielu) eliminācijas procesos. Ja pacientus, kam ir DPD deficīts, ārstē ar fluoruracilu vai radniecīgām vielām, viņiem var rasties smaga un letāla toksicitāte.

Kaut gan DPD deficīts ir zināms kā risks šo zāļu lietošanai un, lietojot zāles onkoloģiskām indikācijām, ieteicams veikt ģenētiskās analīzes DPD deficīta noteikšanai, pašlaik pirms ārstēšanas uzsākšanas DPD deficīta skrīnings nav obligāts.

Francijas Vēža institūts (*INCA*) 2014. gadā izveidoja un uzsāka trīs gadus ilgu klīniskās pētniecības programmu slimnīcās (*PHRC*) *FUSAFE* (2015.–2017. g.), ko koordinēja Francijas Klīniskās onkofarmakoloģijas grupa (*GPCO-Uncancer*) un Francijas Farmakoģenētikas tīkls (*RNPGx*). *FUSAFE* mērķis bija izstrādāt koleģiālus ieteikumus, lai panāktu fluorpirimidīnu drošu parakstīšanu, balstoties uz DPD deficīta konstatēšanu pirms ārstēšanas.

INCA 2018. gadā sāka padziļināti pārskatīt visus pieejamos datus par DPD deficīta testēšanu pirms ārstēšanas un 2018. gada decembrī publicēja detalizētu ieteikumu par piemērotākajām DPD deficīta skrīninga metodēm, ņemot vērā pašreizējo klīnisko praksi onkoloģijā.

Balstoties uz šiem ieteikumiem, Francijas zāļu aģentūra (*ANSM*) uzskatīja, ka sistēmiskā fluoruracila un tā prekursoru (kapecitabīna un tegafūra) zāļu informācija neatspoguļo pašreizējos pierādījumus par dažādām skrīninga analīzēm DPD deficīta noteikšanai, un 2019. gada 13. martā Francija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu ierosināja pārvērtēšanas procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, pieprasot *PRAC* izvērtēt vajadzību veikt ES mēroga pasākumus saistībā ar DPD deficīta noteikšanu (īpaši ar genotipēšanas un/vai fenotipēšanas metodēm) pacientiem, kurus ārstē ar sistēmisku fluoruracilu vai ar fluoruracilam radniecīgām vielām (kapecitabīnu un tegafūru), un izdot ieteikumu par to, vai attiecīgo zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai anulēt.

Tā kā nevar pilnībā izslēgt 5-fluoruracila sistēmiskās iedarbības risku pēc zāļu lokālas lietošanas vai pēc flucitozīna metabolizēšanās, *PRAC* 2019. gada marta plenārsēdē vienojās paplašināt pārvērtēšanas procedūras tvērumu, tajā iekļaujot šīs zāles.

PRAC 2020. gada 12. martā pieņēma ieteikumu, kuru *CHMP* pēc tam izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Parenterāli lietojams 5-fluoruracils un radniecīgās vielas, piemēram, kapecitabīns un tegafūrs, ir sistēmiski fluorpirimidīni, ko plaši izmanto onkoloģijā kā pamatu lielai daļai mūsdienīgo ķīmijterapijas režīmu dažāda veida audzēju ārstēšanā.

5-fluoruracils ir pieejams arī kā lokāli lietojamas zāles nedaudz sataustāmas un/vai mēreni biezas hiperkeratotiskas aktīniskās keratozes (I/II pakāpe) ārstēšanai imūnkompetentiem pieaugušiem pacientiem, kā arī kārpju ārstēšanai (5-fluoruracils, 0,5 % šķīdums) vai virspusēju pirmsvēža stadijā esošu un ļaundabīgu ādas bojājumu, keratozes, tostarp senilo, aktīnisko un arsēnisko formu, keratoakantomu, Bouena slimības un virspusējās bazālo šūnu karcinomas ārstēšanai (5-FU, 5 % krēms).

Flucitozīns (5-FC), cits 5-fluoruracila prekursors, ir īpaši indicēts, lai ārstētu jutīgu patogēnu ierosinātas smagas sistēmiskas sēnišu infekcijas.

DPD ir galvenais 5-fluoruracilu metabolizējošais enzīms (80–85 % no kataboliskā klīrensa). DPD aktivitāte var plaši svārstīties, izraisot iespējamu enzīmu deficīta diapazonu, kas sniedzas no daļēja līdz pilnīgam enzīmu aktivitātes zudumam. DPD deficīts daļēji ir saistīts ar ģenētiskajiem polimorfismiem DPYD gēnā, bet tam var būt arī citi iemesli. Daļēja un pilnīga DPD deficīta izplatības rādītāji visā populācijā dažādos avotos atšķiras, un tiek lēsts, ka tie ir attiecīgi apmēram 3–9 % un 0,01–0,3 %.

Ja pacientus, kam ir DPD deficīts, ārstē ar 5-fluoruracilu vai radniecīgām vielām, var tikt izraisītas smagas un dzīvībai bīstamas blakusparādības, piemēram, smaga caureja, stomatīts, neitropēnija un neirotoksicitāte. Ar fluorpirimidīnu saistītā toksicitāte pacientiem ar DPD deficītu, šķiet, vispēcīgāk korelē ar DPD aktivitāti, un pacientiem ar pilnīgu DPD deficītu bieži tiek novērota dzīvībai bīstama vai pat letāla toksicitāte. Tāpēc PRAC uzskata, ka parenterāli lietojama 5-fluoruracila un radniecīgo vielu kapecitabīna, tegafūra un flucitozīna ieguvuma un riska attiecība pacientiem ar pilnīgu DPD deficītu nav pozitīva, tāpēc šīs zāles ir kontraindicējamās pacientiem ar zināmu pilnīgu DPD deficītu.

Klīniskā situācija daļējas DPD aktivitātes zuduma gadījumā ir neskaidrāka. Daļējs DPD deficīts arī ir saistīts ar paaugstinātu smagas toksicitātes risku, bet, ja nav piemērotu alternatīvu ārstēšanas iespēju, pacientus var ārstēt ar šīm zālēm, ievērojot piesardzību. Var apsvērt devas samazināšanu.

Lai izvērtētu metodes, ar kurām pirms ārstēšanas atklāt pacientus ar daļēju vai pilnīgu DPD deficītu un mazināt smagas vai dzīvībai bīstamas toksicitātes risku, PRAC izskatīja datus, ko attiecīgo zāļu reģistrācijas apliecību īpašnieki (RAĪ) pārvērtēšanas procedūras laikā bija iesnieguši par toksicitātes risku saistībā ar dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficītu un dažādām pašlaik pieejamām skrīninga metodēm pacientu ar DPD deficītu atklāšanai, kā arī datubāzē *EudraVigilance* atrodamo datu analīzi, ko veikusi EMA, un trešo pušu intervences pasākumus. PRAC arī ņēma vērā iznākumu konsultācijām ar Onkoloģijas zinātnisko padomdevēju grupu un EMA farmakogenomikas darba grupu.

Identificējot pacientus ar pilnīgu un daļēju DPD deficītu, var pieņemt lēmumu par to, kurus pacientus nedrīkst ārstēt ar fluorpirimidīniem un kurus vajadzētu ārstēt ar mazāku devu, jo viņiem ir paaugstināts smagas vai dzīvībai bīstamas toksicitātes risks. Genotipēšanu un fenotipēšanu pašlaik uzskata par labākajām pieejamajām metodēm, lai atklātu pacientus ar DPD deficītu, bet abām šīm metodēm ir ierobežojumi.

Ar genotipēšanu var atklāt tikai DPD deficītu, kas saistīts ar pārbaudītajiem DPYD variantiem, tomēr šķiet, ka DPD aktivitātes samazināšanās procesā var būt iesaistīti arī citi retāki vai nezināmi DPYD varianti. Turklāt DPYD genotips tikai mēreni korelē ar DPD aktivitāti. Vairākiem pacientiem ar heterozigotu DPYD genotipu ir konstatēta normāla DPD aktivitāte, tāpēc viņiem varētu tikt noteikta viltus pozitīva diagnoze. Tomēr no pieejamajām DPD skrīninga metodēm genotipēšana ir visvienkāršāk veicamā, pārliciecināmā un vislabāk ieviešamā.

Ar DPD fenotipēšanu šīs problēmas var pārvarēt, tieši mērot endogēno DPD substrāta uracilu (U). Tomēr ir neskaidrības par to, kādas uracila līmeņa robežvērtības nosaka pilnīgu un daļēju DPD deficītu, jo tās nav prospektīvi validētas. Turklāt trūkst pārliciecināšu datu gan par adaptīvo devu drošumu, gan efektivitāti, balstoties uz DPD fenotipēšanas analīžu rezultātiem.

Tā kā nav datu par abu metožu salīdzinājumu, PRAC ierosināja abas metodes iekļaut zāļu aprakstā kā iespējamās pieejas pacientu ar DPD deficītu identificēšanai.

Pirms ārstēšanas pārbaudot retas mutācijas DPYD gēnā, var atklāt pacientus ar DPD deficītu.

Četri DPYD varianti c.1905+1G>A (saukts arī par DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 var izraisīt pilnīgu DPD enzīmātiskās aktivitātes zudumu vai samazināšanos. Arī citi reti varianti var būt saistīti ar paaugstinātu smagas vai dzīvībai bīstamas toksicitātes risku. Pacientiem

ar noteiktiem heterozigotiem DPYD variantiem (tostarp c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 variantu) ir paaugstināts smagas toksicitātes risks, saņemot ārstēšanu ar fluorpirimidīniem. Zināms, ka noteiktas homozigotas un saliktas heterozigotas mutācijas DPYD gēna lokusā (piemēram, četrus variantu kombinācijas ar vismaz vienu c.1905+1G>A vai c.1679T>G alēli) izraisa pilnīgu vai gandrīz pilnīgu DPD enzimatiskās aktivitātes zudumu.

DPYD gēna heterozigota c.1905+1G>A genotipa biežums baltās rases pacientiem ir aptuveni 1 %, c.2846A>T variantam – 1,1 %, c.1236G>A/HapB3 variantam – 2,6–6,3 %, bet c.1679T>G variantam no 0,07 līdz 0,1 %. Dati par šo četrus DPYD variantu sastopamību citās populācijās, izņemot baltās rases pacientus, ir ierobežoti. Tiek uzskatīts, ka pašlaik četri DPYD varianti (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3) praktiski nav sastopami melnās rases (afroamerikāņu) vai aziātu izcelsmes pacientiem.

No vairākām līdz šim pētītajām fenotipēšanas metodēm kā klīniski noderīgākā atzīta uracila līmeņa mērīšana asinīs. Lai fenotipiski raksturotu DPD deficītu, ieteicams izmērīt endogēnā DPD substrāta uracila (U) līmeni asinīs pirms ārstēšanas. Paaugstināta uracila koncentrācija pirms ārstēšanas ir saistīta ar augstāku toksicitātes risku. Kaut gan ir neskaidrības par to, kādas uracila sliekšņvērtības nosaka pilnīgu un daļēju DPD deficītu, uracila līmenis asinīs ≥ 16 ng/ml un < 150 ng/ml ir uzskatāms par norādi uz daļēju DPD deficītu un ir saistīts ar paaugstinātu fluorpirimidīna izraisītas toksicitātes risku. Uracila līmenis asinīs ≥ 150 ng/ml uzskatāms par norādi uz pilnīgu DPD deficītu un ir saistīts ar dzīvībai bīstamas vai letālas fluorpirimidīna izraisītas toksicitātes risku. Lai labāk raksturotu DPD deficīta robežvērtības un saistītos optimālās devas pielāgojumus, vajag vairāk pētījumu.

Līdztekus DPD testēšanai pirms ārstēšanas kā stratēģiju 5-fluoruracila devu optimizēšanai iesaka veikt zāļu terapeitisko kontroli (ZTK), nosakot 5-fluoruracila līmeni asinīs. Ar 5-fluoruracilu (i. v.) ārstētiem pacientiem ZTK var būt noderīga metode, kas papildina pirms ārstēšanas izmantotās DPD deficīta atklāšanas metodes, piemēram, fenotipēšanu vai genotipēšanu, un var ļaut kompensēt ierobežotās zināšanas par samazinātas devas drošumu un efektivitāti. Apvienojot pirms ārstēšanas veiktu genotipēšanu vai fenotipēšanu ar ZTK, var uzlabot uz 5-fluoruracilu balstītas terapijas ieguvumu un riska attiecību. Tāpēc 5-fluoruracilu (i. v.) saturošo zāļu aprakstā ir iekļauta informācija par ZTK. ZTK neuzskata par noderīgu pacientiem, kurus ārstē ar kapecitabīnu, jo šķiet, ka kapecitabīna un kapecitabīna metabolītu sistēmiskā iedarbība plazmā praktiski neļauj prognozēt drošumu un efektivitāti.

Jaunie ieteikumi par DPD testēšanu pirms ārstēšanas ir uzskatāmi par svarīgām izmaiņām pašreizējā praksē saistībā ar zālēm, un par tiem ir jāpaziņo attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem ar *DHCP*.

Pagaidām nav skaidrs, kāda ir optimālā ārstēšana pacientiem ar daļēju DPD deficītu un kura ir vislabākā testēšanas metode, lai atklātu pacientus ar smagas toksicitātes risku, un tas jāturpina pētīt. RAĪ un citas ieinteresētās personas, tostarp akadēmiķi, tiek aicināti veikt turpmāku pētniecību, koncentrējoties uz pašlaik trūkstošajām zināšanām un neskaidrībām, tostarp (bet ne tikai) par optimālo testēšanas metodi, lai atklātu pacientus ar smagu ar DPD saistītas toksicitātes risku, par optimālo devu pacientiem, kuriem analizēs konstatēts daļējs DPD deficīts, par klīniskajiem iznākumiem efektivitātes (kopējā dzīvildze (*OS*), dzīvildze bez progresēšanas (*PFS*)) un drošuma ziņā (≥ 3 . pakāpes toksicitātes biežums) pacientiem ar daļēju DPD deficītu, par ierosinātās augšējās (> 150 ng/ml) un apakšējās (≤ 16 ng/ml) uracilēmijas robežvērtības pamatotību, lai atšķirtu pacientus ar normālu DPD aktivitāti, daļēju DPD deficītu un pilnīgu DPD deficītu, un par to, kā dažādās ES dalībvalstīs ieviests ieteikums par DPD deficīta skrīningu pacientiem un ZTK izmantošanu.

Atšķirībā no fluorpirimidīna iedarbības vēža gadījumā sistēmiskā 5-fluoruracila pieejamība pēc lokālas lietošanas parasti ir ļoti maza. Pacientiem, kuri ārstēti ar 5 % fluoruracila preparātu, kuriem bija izmērāma 5-fluoruracila koncentrācija plazmā un bija pietiekami datu punkti farmakokinētisko parametru aprēķināšanai, AUC bija diapazonā no 14,507 līdz 37,518 ng-h/ml, kas ir 100–1000 reīzu

mazāk par ieteicamo AUC uz fluorpirimidīnu balstītā pretvēža terapijā. Tāpēc lokāli lietojamu 5-fluoruracila preparātu ieguvuma un riska attiecība visās apstiprinātajās indikācijās paliek nemainīga, un pacientiem, kurus ārstē ar lokāli lietojamu 5-fluoruracilu, DPD testēšana pirms ārstēšanas nav jāveic. Taču *PRAC* uzskatīja, ka šo zāļu informācijā ir jānorāda attiecīgie dati, lai aprakstītu, ka pacientiem ar DPD deficītu ir zems risks un sistēmiskas iedarbības gadījumā ir potenciāli augstāks risks.

Fluoruracils ir flucitozīna metabolīts. DPD ir viens no galvenajiem enzīmiem fluoruracila metabolizēšanas un eliminācijas procesā, un, kaut gan tikai neliels flucitozīna daudzums metabolizējas par fluoruracilu, nevar pilnībā izslēgt fluoruracila ierosinātas smagas toksicitātes risku DPD deficīta dēļ. Tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka flucitozīnu nedrīkst lietot pacientiem ar zināmu pilnīgu DPD deficītu. Turklāt, ja ir apstiprināta toksicitāte pret zālēm vai ir aizdomas par to, var apsvērt DPD aktivitātes noteikšanu. Ja ir aizdomas par toksicitāti pret zālēm, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. *PRAC* ieteica šo informāciju paziņot attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem ar *DHPC*. Tā kā sēnīšu infekcijas ir jāārstē ātri, kavēšanās ar flucitozīna terapijas uzsākšanu nav pieņemama, tāpēc netiek prasīts pirms ārstēšanas veikt DPD testēšanu.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par 5-fluoruracilu un radniecīgās vielas saturošām zālēm.
- *PRAC* izskatīja visus šajā pārskatīšanas procesā iesniegtos datus par toksicitātes risku saistībā ar dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficītu un par dažādām pašlaik pieejamajām skrīninga metodēm, lai atklātu pacientus ar DPD deficītu. Šie dati ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku rakstveidā iesniegtās atbildes, datubāzē *EudraVigilance* atrodamo datu analīzi, ko veica *EMA*, trešo pušu intervences pasākumus, kā arī iznākumu konsultācijām ar Onkoloģijas zinātnisko padomdevēju grupu un *EMA* farmakogenomikas darba grupu.
- *PRAC* apstiprināja pašlaik zināmo informāciju, ka sistēmiska 5-fluoruracila un radniecīgo vielu lietošana pacientiem ar DPD deficītu ir saistīta ar paaugstinātu toksicitātes risku.
- *PRAC* secināja, ka 5-fluoruracila (i. v.) un radniecīgo vielu kapecitabīna, tegafūra un flucitozīna ieguvuma un riska attiecība pacientiem ar pilnīgu DPD deficītu ir negatīva, un apstiprināja, ka šīs zāles ir kontraindicējamas pacientiem ar zināmu pilnīgu DPD deficītu. *PRAC* arī secināja, ka pacienti ar daļēju DPD jāārstē ar pielāgotu sākumdevu.
- Lai mazinātu paaugstinātas toksicitātes risku, *PRAC* ieteica pirms ārstēšanas sākuma veikt DPD deficīta pārbaudi. *PRAC* uzskatīja, ka genotipēšana un fenotipēšana, analizēs vērtējot uracila līmeni asinīs, ir pašlaik piemērotākās metodes, lai atklātu pacientus ar DPD deficītu. Kaut gan abām metodēm ir ierobežojumi, *PRAC* vienojās, ka 5-fluoruracilu (i. v.), kapecitabīnu un tegafūru saturošo zāļu informācijā jāsniedz dati par šīm abām testēšanas metodēm kopā ar norādījumu ievērot piemērojamās klīniskās vadlīnijas.
- *PRAC* uzskatīja, ka pacientiem, kam jāveic ārstēšana ar flucitozīnu, DPD testēšana pirms ārstēšanas nesader ar nepieciešamību veikt tūlītēju vajadzīgo ārstēšanu sistēmisku rauga un sēnīšu infekciju gadījumā, tāpēc vienojās, ka DPD deficīta pārbaude pirms ārstēšanas nav nepieciešama.
- Tā kā 5-fluoruracila sistēmiskā pieejamība pēc lokālas lietošanas ir zema, *PRAC* secināja, ka lokāli lietojamu 5-fluoruracila preparātu ieguvuma un riska attiecība visās apstiprinātajās

indikācijās paliek nemainīta, taču zāļu informācijā jāiekļauj dati par toksicitātes risku pacientiem ar DPD deficītu zāļu sistēmiskas iedarbības gadījumā.

- *PRAC* arī vienojās par tiešajiem paziņojumiem veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*), kā arī par to izplatīšanas grafiku.

Ņemot vērā iepriekšminēto, komiteja uzskata, ka 5-fluoruracilu un tā radniecīgās vielas kapacitāžu, tegafūru un flucitozīnu saturošo vielu ieguvuma un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti saskaņotie grozījumi.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas 5-fluoruracilu vai tā radniecīgās vielas kapacitāžu, tegafūru un flucitozīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību noteikumos.

CHMP atzinums

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.