

**Anexa II**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

5-fluorouracil (5-FU) este un analog al pirimidinei care inhibă competitiv enzima timidilat sintază (TS), creând astfel un deficit de timidină și determinând inhibarea sintezei acidului dezoxiribonucleic (ADN) și citotoxicitate. De asemenea, 5-FU inhibă, într-o mai mică măsură, formarea acidului ribonucleic (ARN). Aceste efecte se manifestă cel mai evident în celulele cu creștere rapidă și pot duce la moartea celulei.

Dihidropirimidin-dehidrogenaza (DPD) este implicată în etapa de limitare a vitezei catabolismului 5-fluorouracilului și are un rol esențial în modelele de eliminare a 5-fluorouracilului (și a substanțelor înrudite). Din acest motiv, tratamentul cu fluorouracil sau cu substanțe înrudite în cazul pacienților cu deficiență de DPD poate determina toxicitate severă și letală.

Cu toate că deficiența de DPD este un risc cunoscut al utilizării acestor medicamente și se recomandă testarea genetică pentru deficiența de DPD în cazul medicamentelor utilizate în indicații oncologice, în prezent nu este obligatoriu screeningul prealabil pentru deficiența de DPD înainte de inițierea tratamentului.

În 2014, Institutul Național de Cancer (INCA) din Franța a finanțat și a lansat un program spitalicesc de cercetare clinică (PHRC) cu durata de 3 ani, intitulat FUSAFE (2015-2017) și coordonat de Grupul de farmacologie clinică oncologică (GPCO-Unicancer) din Franța și de rețeaua franceză de farmacogenetică (RNPGx). Obiectivul FUSAFE a fost acela de a elabora recomandări colegiale care să permită prescrierea în siguranță a fluoropirimidinelor, pe baza detectării prelabile a deficienței de DPD.

În 2018, INCA a inițiat evaluarea aprofundată a tuturor datelor disponibile legate de testarea prealabilă pentru detectarea deficienței de DPD, iar în decembrie 2018 a publicat o recomandare detaliată privind cele mai adecvate metode de screening pentru deficiența de DPD, ținând cont de practicile clinice actuale din oncologie.

Pe baza acestor recomandări, agenția pentru medicamente din Franța (ANSM) a considerat că informațiile referitoare la medicament pentru fluorouracilul sistemic și promedicamentele acestuia (capecitabină și tegafur) nu reflectă dovezile actuale privind diferitele teste de screening pentru detectarea deficienței de DPD și, la 13 martie 2019, Franța a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, solicitând ca PRAC să evalueze necesitatea luării de măsuri la nivelul UE cu privire la detectarea pacienților cu deficiență de DPD (în special prin genotipare și/sau fenotipare) dintre pacienții tratați cu fluorouracil sistemic și cu substanțe înrudite cu fluorouracilul (capecitabină și tegafur) și să emită o recomandare în care să precizeze dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

Întrucât nu a putut fi complet exclus riscul de expunere sistemică la 5-fluorouracil după administrarea formei farmaceutice topice sau după metabolizarea flucitozinei, PRAC a mai convenit, în cursul reuniunii sale plenare din martie 2019, să extindă domeniul de aplicare al procedurii de sesizare pentru a include și aceste medicamente în evaluare.

La 12 martie 2020 PRAC a adoptat o recomandare, care a fost ulterior analizată de CHMP în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

### Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

5-fluorouracilul cu administrare parenterală și substanțele înrudite, cum ar fi capecitabina și tegafurul, sunt fluoropirimidine sistemice utilizate pe scară largă în oncologie ca elemente de bază într-o proporție mare a regimurilor chimioterapice actuale, pentru un spectru larg de cancere.

5-fluorouracilul este disponibil și în forme farmaceutice topice pentru tratamentul keratozei actinice hiperkeratozice ușor palpabile și/sau cu grosime moderată (gradul I/II) la pacienți adulți

imunocompetenți, precum și pentru tratarea negilor (5-fluorouracil soluție 0,5 %) sau pentru tratamentul leziunilor cutanate superficiale premaligne și maligne, al keratozelor în formele senilă, actinică și arsenică, al keratoacantomului, al bolii Bowen și al carcinomului bazocelular superficial (5-FU cremă 5 %).

Flucitozina (5-FC), un alt promedicament al 5-fluorouracilului, este indicată în special pentru infecțiile fungice sistemice severe cu patogeni sensibili.

DPD este principala enzimă de metabolizare a 5-fluorouracilului (80-85 % din clearance-ul catabolic). Activitatea ei înregistrează o variabilitate mare, ceea ce face posibilă o gamă largă de deficiențe enzimatice, de la pierderea parțială până la pierderea totală a activității enzimatice. Deficiența de DPD este parțial asociată cu polimorfisme genetice la nivelul genei DPYD, dar poate avea și alte cauze. Prevalența deficienței parțiale și complete de DPD la nivelul întregii populații variază între diferitele surse și a fost estimată la aproximativ 3 %-9 % și respectiv 0,01 %-0,3 %.

Tratamentul pacienților care au deficiență de DPD cu 5-fluorouracil sau cu substanțe înrudite poate duce la reacții adverse severe și care pun în pericol viața, cum ar fi diaree severă, stomatită, neutropenie și neurotoxicitate. Toxicitatea asociată fluoropirimidinei la pacienții cu deficiență de DPD pare a fi corelată cu activitatea DPD, cele mai puternice toxicități, care deseori pun în pericol viața sau sunt chiar letale, fiind observate la pacienții cu deficiență completă de DPD. Prin urmare, PRAC consideră că raportul beneficiu-risc pentru 5-fluorouracil și substanțele înrudite capecitabină, tegafur și flucitozină cu administrare parenterală este nefavorabil la pacienții cu deficiență completă de DPD, motiv pentru care aceste medicamente trebuie contraindicate la pacienții cu deficiență completă de DPD cunoscută.

Situația clinică în cazul pierderii parțiale a activității DPD este mai puțin clară. Deficiența parțială de DPD este de asemenea asociată cu o creștere a riscului de toxicitate severă, dar, în absența unui tratament alternativ adecvat, pacienții pot fi tratați cu precauție. Poate fi avută în vedere reducerea dozei.

Pentru a evalua metodele de identificare a pacienților cu deficiență parțială sau completă de DPD înainte de tratament și pentru a reduce riscul de toxicități severe sau care pun în pericol viața, PRAC a luat în considerare datele prezentate în timpul sesizării de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor vizate în legătură cu riscul de toxicitate asociat cu deficiența de dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD) și în legătură cu diferitele metode de screening disponibile în prezent pentru identificarea pacienților cu deficiență de DPD, precum și o analiză a datelor EudraVigilance realizată de EMA și intervențiile părților terțe. De asemenea, PRAC a ținut cont de rezultatul unei consultări cu grupul consultativ științific pentru oncologie și cu grupul de lucru pentru farmacogenomică al EMA.

Identificarea pacienților cu deficiență parțială și completă de DPD poate sta la baza deciziei cu privire la cine nu trebuie tratat cu fluoropirimidine și cine trebuie tratat cu o doză redusă, din cauza riscului de toxicități severe sau care pun în pericol viața. Genotiparea și fenotiparea sunt considerate a fi cele mai bune metode disponibile în prezent pentru identificarea pacienților cu deficiență de DPD, dar ambele metode prezintă unele limitări.

Genotiparea poate identifica doar deficiențele de DPD asociate cu variantele DPYD testate, deși se pare că pot fi implicate în scăderea activității DPD și alte variante rare sau necunoscute ale DPYD sau factori non-genetici. În plus, genotipul DPYD și activitatea DPD se corelează doar într-o măsură moderată. S-a dovedit că o serie de pacienți cu genotip DPYD heterozigot prezintă activitate DPD normală și deci ar putea fi diagnosticați fals pozitiv. Cu toate acestea, dintre metodele de screening pentru DPD disponibile, genotiparea este cel mai ușor de realizat, cea mai robustă și cu cea mai bună tehnică de implementare.

Fenotiparea DPD poate depăși aceste probleme prin măsurarea directă a substratului endogen uracil (U) pentru DPD. Există însă incertitudini cu privire la nivelurile de prag ale uracilului care definesc deficiența completă sau parțială de DPD, întrucât acestea nu au fost validate prospectiv. În plus, există o lipsă de date solide atât în legătură cu siguranța, cât și cu eficacitatea dozei adaptate în urma rezultatelor testelor de fenotipare a DPD.

În absența unor date care să compare cele două metode, PRAC a propus ca ambele să fie incluse în RCP ca posibile metode de identificare a pacienților cu deficiență de DPD.

Testarea pentru mutațiile rare ale genei DPYD înainte de tratament poate identifica pacienții cu deficiență de DPD.

Cele patru variante ale DPYD: c.1905+1G>A [cunoscută și sub denumirea de DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3 pot cauza absența completă sau reducerea activității enzimice a DPD. Și alte variante rare pot fi asociate cu un risc crescut de toxicitate severă sau care pune în pericol viața. Pacienții cu anumite variante DPYD heterozigote (inclusiv variantele c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) prezintă un risc crescut de toxicitate severă când sunt tratați cu fluoropirimidine. Se știe că anumite mutații homozigote și heterozigote compuse din locusul genei DPYD (de exemplu, combinațiile celor patru variante cu cel puțin o alelă a c.1905+1G>A sau a c.1679T>G) provoacă absența completă sau aproape completă a activității enzimice a DPD.

Frecvența genotipului heterozigot în gena DPYD la pacienții caucazieni este de aproximativ 1 % pentru varianta c.1905+1G>A, de 1,1 % pentru varianta c.2846A>T, de 2,6-6,3 % pentru varianta c.1236G>A/HapB3 și de 0,07-0,1 % pentru c.1679T>G. Datele privind frecvența celor patru variante DPYD la alte populații în afara celei caucaziene sunt limitate. În prezent, cele patru variante DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) sunt considerate practic absente la populațiile de origine africană (afro-americană) sau asiatică.

Dintre diversele metode de fenotipare investigate până în prezent, măsurarea nivelurilor sanguine de uracil a fost identificată drept cea mai utilă din punct de vedere clinic. Pentru caracterizarea fenotipică a deficienței de DPD se recomandă măsurarea nivelurilor de substrat endogen uracil (U) pentru DPD în sânge. Concentrațiile mari de uracil înainte de tratament sunt asociate cu un risc crescut de toxicitate. În pofida incertitudinilor privind valorile de prag pentru uracil care să definească deficiența completă sau parțială de DPD, trebuie să se considere că o concentrație de uracil în sânge  $\geq 16$  ng/ml și  $< 150$  ng/ml indică o deficiență parțială de DPD și este asociată cu un risc crescut de toxicitate a fluoropirimidinei, iar o concentrație de uracil în sânge  $\geq 150$  ng/ml indică o deficiență completă de DPD și este asociată cu un risc de toxicitate a fluoropirimidinei care pune în pericol viața sau este letal. Sunt necesare cercetări suplimentare în scopul unei mai bune caracterizări a nivelurilor de prag pentru deficiența de DPD și al ajustării optime a dozei în consecință.

În afară de testarea preventivă pentru DPD, se recomandă ca strategie în vederea optimizării dozei de 5-fluorouracil monitorizarea terapeutică a medicamentului (MTM) pentru concentrațiile sanguine de 5-fluorouracil. Astfel, pentru pacienții tratați cu 5-fluorouracil (i.v.), MTM poate constitui o metodă valoroasă, complementară metodelor de detectare prelabilă a deficienței de DPD cum ar fi fenotiparea și genotiparea, care poate compensa cunoștințele limitate privind siguranța și eficacitatea dozei reduce. Combinarea fenotipării sau a genotipării prelabile cu MTM poate îmbunătăți raportul beneficiu-risc al terapiei pe bază de 5-fluorouracil. Prin urmare, în RCP al medicamentelor care conțin 5-fluorouracil (i.v.) se includ informații despre MTM. Monitorizarea terapeutică a medicamentului nu este considerată utilă la pacienții tratați cu capecitabină, întrucât expunerea sistemică la capecitabină și la metabolizii capecitabinei din plasmă pare să aibă o valoare predictivă redusă din punct de vedere al siguranței și eficacității.

Noile recomandări pentru testarea DPD înainte de tratament reprezintă o schimbare importantă a practicii actuale legate de aceste medicamente și trebuie comunicate profesioniștilor relevanți din domeniul sănătății prin intermediul unei comunicări directe.

Tratamentul optim al pacienților cu deficiență parțială de DPD, precum și cea mai bună metodologie de testare pentru identificarea pacienților expuși unui risc crescut de toxicitate severă, rămân incerte și trebuie investigate suplimentar. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și alte părți interesate relevante, inclusiv cele din mediul academic, sunt încurajate să întreprindă cercetări suplimentare care să se axeze pe lacunele și incertitudinile caracteristice cunoștințelor actuale – printre altele, metoda optimă de testare pentru identificarea pacienților expuși riscului de toxicitate severă asociată cu DPD, doza optimă pentru pacienții testați pozitiv pentru deficiență parțială de DPD, rezultatele clinice din punct de vedere al eficacității (SG, SFP) și al siguranței (frecvența toxicității cu grad  $\geq 3$ ) la pacienții cu deficiență parțială de DPD, robustețea valorilor de prag superioară ( $> 150$  ng/ml) și inferioară ( $\leq 16$  ng/ml) propuse pentru uracilemie în scopul diferențierii pacienților cu activitate DPD normală, cu deficiență parțială de DPD și cu deficiență completă de DPD –, precum și pe metoda de implementare a recomandării de screening al pacienților pentru deficiența de DPD și de utilizare a MTM în diferitele state membre ale UE.

Spre deosebire de expunerea la fluoropirimidină în cancer, disponibilitatea sistemică a 5-fluorouracilului este de obicei foarte scăzută după aplicarea topică. La pacienții tratați cu forma farmaceutică de 5 % fluorouracil, cu concentrații plasmatice măsurabile de 5-fluorouracil și cu suficiente puncte de date pentru calcularea parametrilor farmacocinetici, ASC a variat între 14,507 și 37,518 ng-h/ml, ceea ce înseamnă că a fost de 100-1 000 de ori sub ASC recomandată pentru terapia pe bază de fluoropirimidină în cancer. Prin urmare, raportul beneficiu-risc pentru formele farmaceutice topice ale 5-fluorouracilului în toate indicațiile autorizate rămâne neschimbat, iar testarea DPD înainte de tratament nu este necesară la pacienții tratați cu 5-fluorouracil cu administrare topică. Cu toate acestea, PRAC a considerat că în cadrul informațiilor referitoare la aceste medicamente trebuie introduse informații din care să reiasă riscul scăzut pentru pacienții cu deficiență de DPD și riscul potențial crescut în cazul expunerii sistemice.

Fluorouracilul este un metabolit al flucitozinei. DPD este o enzimă cu rol de bază în metabolizarea și eliminarea fluorouracilului și, chiar dacă se metabolizează în fluorouracil doar o cantitate mică de flucitozină, nu poate fi eliminat complet riscul de toxicități severe induse de fluorouracil din cauza deficienței de DPD. Pe această bază, PRAC a considerat că flucitozina nu trebuie utilizată la pacienții cu deficiență completă de DPD cunoscută. În plus, poate fi avută în vedere determinarea activității DPD atunci când toxicitatea medicamentului este confirmată sau suspectată. În cazul în care se suspectează toxicitatea medicamentului, trebuie avută în vedere oprirea tratamentului. PRAC a recomandat ca aceste informații să fie comunicate profesioniștilor din domeniul sănătății relevanți prin intermediul unei comunicări directe. Întrucât infecțiile fungice trebuie tratate rapid, nu este corect să se întârzie inițierea tratamentului cu flucitozină și, prin urmare, nu este necesară testarea DPD înainte de tratament.

### **Motive pentru recomandarea PRAC**

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din datele de farmacovigilență pentru medicamentele care conțin 5-fluorouracil și substanțele înrudite.
- PRAC a analizat ansamblul datelor prezentate în timpul acestei reevaluări în legătură cu riscul de toxicitate asociat deficienței de dihidropirimidin-dehidrogenază (DPD) și cu diferitele metode

de screening disponibile în prezent pentru identificarea pacienților cu deficiență de DPD. Printre aceste date se numără răspunsurile prezentate în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, analiza datelor EudraVigilance realizată de EMA, intervenții ale terților și rezultatul consultării cu grupul consultativ științific pentru oncologie și cu grupul de lucru pentru farmacogenomică al EMA.

- PRAC a confirmat cunoștințele actuale conform cărora utilizarea 5-fluorouracil pentru uz sistemic și a substanțelor înrudite la pacienții cu deficiență de DPD este asociată cu creșterea riscului de toxicitate.
- PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru 5-fluorouracil (i.v.) și substanțele înrudite capecitabină, tegafur și flucitozină este negativ la pacienții cu deficiență completă de DPD și a confirmat că aceste medicamente trebuie contraindicate la pacienții cu deficiență completă de DPD cunoscută. De asemenea, PRAC a concluzionat că pacienții cu deficiență parțială de DPD trebuie tratați cu o doză inițială ajustată.
- Pentru a reduce la minimum riscul de toxicitate crescută, PRAC a recomandat ca înainte de inițierea tratamentului să se realizeze testarea pentru deficiența de DPD. PRAC a considerat că testele de genotipare și de fenotipare prin evaluarea nivelurilor de uracil din sânge sunt în prezent cele mai adecvate metode pentru identificarea pacienților cu deficiență de DPD. Cu toate că ambele metode au limitări, PRAC a convenit că în informațiile referitoare la medicamentele care conțin 5-fluorouracil (i.v.), capecitabină și tegafur trebuie să se furnizeze informații privind aceste două metodologii de testare, împreună cu indicația de a se ține cont de ghidurile clinice aplicabile.
- În cazul pacienților care necesită tratament cu flucitozină, PRAC a considerat că testarea DPD înainte de tratament nu ar fi compatibilă cu nevoia de tratament imediat impusă de infecțiile micotice și fungice sistemice și, prin urmare, a convenit că nu este necesară testarea pentru deficiența de DPD înainte de tratament.
- Având în vedere disponibilitatea sistemică scăzută a 5-fluorouracilului după aplicarea topică, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru formele farmaceutice topice ale 5-fluorouracilului rămâne neschimbat în toate indicațiile autorizate, dar că în informațiile referitoare la medicament trebuie introdus riscul de toxicitate la pacienții cu deficiență de DPD în cazul expunerii sistemice.
- De asemenea, PRAC a aprobat comunicările directe către profesioniștii din domeniul sănătății, împreună cu calendarul privitor la distribuirea acestora.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin 5-fluorouracil și substanțele înrudite capecitabină, tegafur și flucitozină rămâne favorabil, sub rezerva efectuării modificărilor convenite în informațiile referitoare la medicamente.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin 5-fluorouracil sau substanțele înrudite capecitabină, flucitozină și tegafur.

#### **Avizul CHMP**

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.