

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

5-fluoruracil je analog pyrimidinu, který konkurenčně inhibuje enzym thymidylátsyntázu, čímž vytváří deficienci thyminu a má za následek inhibici syntézy deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a cytotoxicitu. V menší míře též inhibuje tvorbu ribonukleové kyseliny (RNA). Tyto účinky jsou nejvýraznější v rychle rostoucích buňkách a mohou vést k odumírání buněk.

Dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD) omezuje rychlost katabolismu 5-fluoruracilu a hraje klíčovou úlohu ve vzorcích eliminace 5-fluoruracilu (a příbuzných látek). Léčba pacientů s deficiencí DPD fluoruracilem nebo příbuznými látkami může proto vést k závažné a fatální toxicitě.

Ačkoli je deficeince DPD známým rizikem při používání těchto přípravků a u léčivých přípravků používaných v onkologických indikacích se doporučuje provádět genetické testování deficeince DPD, není v současné době předepsán žádný počáteční screening deficeince DPD před zahájením léčby.

V roce 2014 francouzský Institut pro nádorová onemocnění (INCA) zřídil a zahájil tříletý program klinického výzkumu v nemocnicích (PHRC) FUSAFE (2015–2017), koordinovaný francouzskou skupinou pro klinickou onkofarmakologii (GPCO-Unicancer) a francouzskou sítí pro farmakogenetiku (RNPGx). Cílem programu FUSAFE bylo vypracovat kolegiální doporučení, která by umožnila zabezpečené předepisování fluoropyrimidinů na základě počáteční detekce deficeince DPD.

V roce 2018 zahájil institut INCA hloubkové přezkoumání všech dostupných údajů týkajících se počátečního testování za účelem detekce deficeince DPD a v prosinci 2018 zveřejnil podrobné doporučení o nejvhodnějších metodách screeningu deficeince DPD s ohledem na současnou klinickou onkologickou praxi.

Na základě těchto doporučení francouzská agentura pro léčivé přípravky (ANSM) usoudila, že informace o přípravku týkající se fluoruracilu pro systémové použití a jeho proléčiv (kapecitabinu a tegafuru) neodrážejí současné důkazy o různých screeningových testech k detekci deficeince DPD. Dne 13. března 2019 Francie na základě farmakovigilančních údajů předložila tuto záležitost k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) o posouzení potřeby přijmout opatření na úrovni EU, pokud jde o detekci pacientů s deficiencí DPD (zejména pomocí genotypizace a/nebo fenotypizace) mezi pacienty léčenými fluoruracilem pro systémové použití a fluoruracilu příbuznými látkami (kapecitabinem a tegafurem), a o vydání doporučení, zda by příslušná rozhodnutí o registraci měla být zachována, změněna, pozastavena nebo zrušena.

Jelikož nebylo možné zcela vyloučit riziko systémové expozice 5-fluoruracilu po lokálním podání přípravku nebo po metabolismu flucytosinu, výbor PRAC během svého plenárního zasedání v březnu 2019 dále souhlasil s rozšířením postupu přezkoumání a zahrnutím těchto přípravků do přezkoumání.

Výbor PRAC dne 12. března 2020 přijal doporučení, které následně posoudil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Parenterální 5-fluoruracil a příbuzné látky, jako je kapecitabin a tegafur, jsou fluoropyrimidiny pro systémové použití široce používané v onkologii jako základ velkého procenta současné léčby chemoterapií rozsáhlého spektra nádorových onemocnění.

5-fluoruracil je rovněž k dispozici jako léčivo pro lokální aplikaci při léčbě mírně hmatné a/nebo středně silné hyperkeratotické aktinické keratózy (stupeň I/II) u imunokompetentních dospělých pacientů, jakož i při léčbě bradavic (5-fluoruracil, 0,5% roztok) nebo při léčbě povrchových premaligních

a maligních kožních lézí, keratóz, včetně senilních, aktinických a arzenových forem, keratoakantomů, Bowenovy choroby a povrchových bazocelulárních karcinomů (5-fluoruracil, 5% krém).

Flucytosin (5-FC), další proléčivo 5-fluoruracilu, je specificky indikován k léčbě závažných systémových plísňových infekcí s citlivými patogeny.

DPD je hlavním metabolizujícím enzymem 5-fluoruracilu (80–85 % katabolické clearance). Jeho aktivita podléhá značné variabilitě, což má za následek možné rozpětí enzymatických deficiencí, které sahají od částečné až po úplnou ztrátu aktivity enzymu. Deficience DPD souvisí částečně s genetickými polymorfismy v jeho genu DPYD, ale může mít i jiné příčiny. Prevalence částečné a úplné deficience DPD v celé populaci se liší v závislosti na jednotlivých zdrojích a odhaduje se přibližně na 3–9 %, resp. 0,01–0,3 %.

Léčba pacientů s deficiencí DPD 5-fluoruracilem nebo příbuznými látkami, může mít za následek závažné a život ohrožující nežádoucí účinky, jako je závažný průjem, stomatitida, neutropenie a neurotoxicita. Zdá se, že toxicita spojená s fluoropyrimidiny u pacientů s deficiencí DPD souvisí s aktivitou DPD s nejtěžší, často život ohrožující, či dokonce fatální toxicitou pozorovanou u pacientů s úplnou deficiencí DPD. Výbor PRAC tudíž zastává názor, že poměr přínosů a rizik parenterálního 5-fluoruracilu a příbuzných látek kapecitabin, tegafur a flucytosin není příznivý u pacientů s úplnou deficiencí DPD, a proto by tyto léčivé přípravky měly být kontraindikovány u pacientů se známou úplnou deficiencí DPD.

Klinický stav v případě částečné ztráty aktivity DPD tak zřejmý není. Částečná deficience DPD je sice také spojena se zvýšeným rizikem závažné toxicity, při neexistenci vhodné alternativní léčby lze však pacienty léčit obezřetně. Lze zvážit snížení dávky.

S cílem vyhodnotit metody k identifikaci pacientů s částečnou nebo úplnou deficiencí DPD před léčbou a zmírnit riziko závažné nebo život ohrožující toxicity posoudil výbor PRAC údaje poskytnuté během přezkoumání držiteli rozhodnutí o registraci dotčených přípravků, pokud jde o riziko toxicity spojené s deficiencí dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) a o různé screeningové metody, které jsou v současné době dostupné k identifikaci pacientů s deficiencí DPD, jakož i analýzu údajů z databáze EudraVigilance provedenou agenturou EMA a intervence třetích stran. Výbor PRAC zohlednil také výsledek konzultace s vědeckou poradní skupinou pro onkologii a farmakogenomickou pracovní skupinou agentury EMA.

Identifikace pacientů s úplnou a částečnou deficiencí DPD může sloužit jako vodítko pro rozhodnutí o tom, kdo by z důvodu zvýšeného rizika závažné nebo život ohrožující toxicity neměl být léčen fluoropyrimidiny a kdo by měl být léčen sníženou dávkou. Genotypizace a fenotypizace jsou doposud pokládány za nejlepší dostupné metody k identifikaci pacientů s deficiencí DPD, obě tyto metody však mají určitá omezení.

Pomocí genotypizace lze identifikovat pouze deficience DPD související s testovanými variantami DPYD, i když se zdá, že podíl na snížené aktivitě DPD mohou mít i jiné vzácné nebo neznámé varianty DPYD nebo negenetické faktory. Navíc genotyp DPYD a aktivita DPD souvisejí pouze mírně. Bylo prokázáno, že řada pacientů s heterozygotním genotypem DPYD vykazuje normální aktivitu DPD, a mohla být tedy diagnostikována jako falešně pozitivní. Mezi dostupnými screeningovými metodami pro DPD je genotypizace nicméně nejsnadněji proveditelnou, nejspolehlivější a nejlépe implementovanou metodou.

Tyto problémy může vyřešit fenotypizace DPD přímým měřením uracilu v endogenním substrátu DPD. Existují však nejasnosti ohledně mezních hodnot uracilu, které definují úplnou a částečnou deficienci DPD, neboť tyto hodnoty nebyly dosud prospektivně validovány. Kromě toho chybí spolehlivé údaje o bezpečnosti a účinnosti adaptivního dávkování v návaznosti na výsledky testu fenotypizace DPD.

Vzhledem k tomu, že nebyly k dispozici údaje, které by obě metody porovnávaly, navrhl výbor PRAC zahrnout obě tyto metody do souhrnu údajů o přípravku jako možné postupy identifikace pacientů s deficiencí DPD.

Pacienty s deficiencí DPD lze identifikovat pomocí testování na vzácné mutace genu DPYD provedeného před léčbou.

Úplnou nepřítomnost nebo snížení enzymatické aktivity DPD mohou způsobovat čtyři varianty DPYD c.1905+1G>A (známé též jako DPYD\*2A), c.1679T>G (DPYD\*13]) c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3. Se zvýšeným rizikem závažné nebo život ohrožující toxicity mohou být spojeny i jiné vzácné varianty. U pacientů s určitými heterozygotními variantami DPYD (včetně variant c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) se zvýšilo riziko závažné toxicity při léčbě fluoropyrimidiny. Je známo, že úplnou nebo téměř úplnou nepřítomnost enzymatické aktivity DPD způsobují určité homozygotní mutace nebo heterozygotní mutace sloučenin v lokusu genu DPYD (např. kombinace zmíněných čtyř variant s alespoň jednou alelou c.1905+1G>A nebo c.1679T>G).

Frekvence heterozygotního genotypu c.1905+1G>A v genu DPYD u bělošských pacientů je přibližně 1 %, 1,1 % pro c.2846A>T, 2,6–6,3 % pro varianty c.1236G>A/HapB3 a 0,07–0,1 % pro c.1679T>G. Údaje o frekvenci těchto čtyř variant DPYD u jiných populací, než jsou bělošští pacienti, jsou omezené. V současné době jsou tyto čtyři varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) považovány za prakticky nepřítomné v populaci afrického (afroamerického) nebo asijského původu.

Mezi několika metodami fenotypizace, které byly dosud předmětem zkoumání, bylo za klinicky nejprůběhnější označeno měření hladiny uracilu v krvi. Pro fenotypovou charakterizaci deficience DPD se doporučuje měření hladiny uracilu v endogenním substrátu DPD v krvi před léčbou. Zvýšené koncentrace uracilu před léčbou jsou spojeny se zvýšeným rizikem toxicity. I přes nejasnosti ohledně prahových hodnot uracilu definujících úplnou a částečnou deficienci DPD by měla být hladina uracilu v krvi  $\geq 16$  ng/ml a  $< 150$  ng/ml považována za známku částečné deficience DPD a měla by být spojena se zvýšeným rizikem toxicity fluoropyrimidinů. Hladina uracilu v krvi  $\geq 150$  ng/ml by měla být považována za známku úplné deficience DPD a měla by být spojena s rizikem život ohrožující nebo fatální toxicity fluoropyrimidinů. Aby bylo možné lépe charakterizovat mezní hladiny pro deficienci DPD a související optimální úpravu dávky, je stále zapotřebí dalšího výzkumu.

Kromě preventivního testování DPD je doporučenou strategií k optimalizaci dávkování 5-fluoruracilu terapeutické monitorování léčivého přípravku v souvislosti s hladinami 5-fluoruracilu v krvi. U pacientů léčených 5-fluoruracilem (intravenózní podání) může proto terapeutické monitorování léčivého přípravku představovat cennou doplňkovou metodu k metodám počáteční detekce deficience DPD, jako je fenotypizace nebo genotypizace, a může překonat omezené poznatky o bezpečnosti a účinnosti snížené dávky. Kombinace počáteční fenotypizace nebo genotypizace s terapeutickým monitorováním léčivého přípravku může zlepšit poměr přínosů a rizik léčby na bázi 5-fluoruracilu. Proto jsou informace o terapeutickém monitorování léčivého přípravku uvedeny v souhrnu údajů o přípravku týkajícím se přípravků obsahujících 5-fluoruracil (intravenózní podání). Terapeutické monitorování léčivého přípravku není považováno za přínosné pro pacienty léčené kapecitabinem, jelikož systémová expozice kapecitabinu a metabolitům kapecitabinu v plazmě se nejeví jako dostatečně prediktivní, pokud jde o bezpečnost a účinnost.

Nová doporučení pro testování DPD před léčbou jsou považována za důležitou změnu současné praxe v souvislosti s léčivými přípravky a měla by být v informačním dopisu sdělena příslušným zdravotnickým pracovníkům.

Optimální léčba pacientů s částečnou deficiencí DPD, jakož i nejlepší metodika testování pro účely identifikace pacientů se zvýšeným rizikem závažné toxicity zůstávají nejisté a měly by být dále

zkoumány. Držitelé rozhodnutí o registraci a další příslušné zúčastněné subjekty, včetně akademické obce, jsou vyzýváni k provedení dalšího výzkumu zaměřeného na současné mezery a nejasnosti v poznatcích, včetně, nikoli však pouze, optimální metody testování za účelem identifikace pacientů, u nichž existuje riziko závažné toxicity v souvislosti s DPD, optimální dávky pro pacienty, kteří byli pozitivně testováni na částečnou deficienci DPD, klinického výsledku z hlediska účinnosti (celkové přežití, přežití bez progresu onemocnění) a bezpečnosti (frekvence toxicity  $\geq$  stupeň 3) u pacientů s částečnou deficiencí DPD, spolehlivosti navrhované horní ( $>150$  ng/ml) a spodní ( $\leq 16$  ng/ml) mezní hodnoty uracilemie s cílem rozlišit pacienty s normální aktivitou DPD, částečnou deficiencí DPD a úplnou deficiencí DPD, a realizaci doporučení testovat pacienty na deficienci DPD a uplatnit terapeutické monitorování léčivého přípravku v jednotlivých členských státech EU.

Na rozdíl od expozice fluoropyrimidinům u nádorového onemocnění je systémová dostupnost 5-fluoruracilu po lokální aplikaci obvykle velmi nízká. U 5 % pacientů léčených přípravkem obsahujícím fluoruracil, s měřitelnými koncentracemi 5-fluoruracilu v plazmě a dostatečnými datovými body pro výpočet farmakokinetických parametrů, se plocha pod křivkou (AUC) pohybovala od 14,507 do 37,518 ng-h/ml, což je 100–1 000krát méně, než je doporučená AUC pro léčbu nádorového onemocnění na bázi fluoropyrimidinů. Poměr přínosů a rizik u přípravků obsahujících 5-fluoruracil pro lokální aplikaci ve všech schválených indikacích proto zůstává nezměněn a u pacientů léčených 5-fluoruracilem pro lokální aplikaci není vyžadováno testování DPD před léčbou. Výbor PRAC však usoudil, že by informace o přípravku týkající se těchto přípravků měly upozorňovat na nízké riziko pro pacienty s deficiencí DPD a potenciální vyšší riziko v případě systémové expozice.

Fluoruracil je metabolit flucytosinu. DPD je klíčový enzym, který se podílí na metabolismu a eliminaci fluoruracilu, a ačkoli je na fluoruracil metabolizováno pouze malé množství flucytosinu, nelze zcela vyloučit riziko závažné toxicity vyvolané fluoruracilem v důsledku deficience DPD. Výbor PRAC tudíž dospěl k závěru, že by se flucytosin neměl používat u pacientů se známou úplnou deficiencí DPD. Kromě toho lze zvážit určení aktivity DPD, pokud je potvrzena toxicita léčivého přípravku nebo na ni existuje podezření. V případě podezření na toxicitu léčivého přípravku by mělo být zváženo ukončení léčby. Výbor PRAC doporučil sdělit tyto informace formou informačním dopisu pro příslušné zdravotnické pracovníky. Jelikož plísňové infekce by měly být léčeny rychle, není prodloužení při zahájení léčby flucytosinem vhodné, a proto není vyžadováno testování DPD před léčbou.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů pro léčivé přípravky obsahující 5-fluoruracil a příbuzné látky.
- Výbor PRAC posoudil veškeré údaje předložené v průběhu tohoto přezkoumání, pokud jde o riziko toxicity spojené s deficiencí dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) a o různé screeningové metody, které jsou v současné době k dispozici k identifikaci pacientů s deficiencí DPD. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi, které písemně předložili držitelé rozhodnutí o registraci, analýzu údajů z databáze EudraVigilance provedenou agenturou EMA, intervence třetích stran, jakož i výsledek konzultací s vědeckou poradní skupinou pro onkologii a farmakogenomickou pracovní skupinou agentury EMA.
- Výbor PRAC potvrdil stávající poznatky, že používání 5-fluoruracilu pro systémové použití a příbuzných látek u pacientů s deficiencí DPD je spojeno se zvýšeným rizikem toxicity.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik 5-fluoruracilu (intravenózní podání) a příbuzných látek kapecitabin, tegafur a flucytosin je negativní u pacientů s úplnou deficiencí

DPD, a potvrdil, že tyto léčivé přípravky by měly být kontraindikovány u pacientů se známou úplnou deficiencí DPD. Výbor PRAC rovněž dospěl k závěru, že pacienti s částečnou deficiencí DPD by měli být léčeni upravenou počáteční dávkou.

- Za účelem minimalizace rizika zvýšené toxicity výbor PRAC doporučil, aby byl před zahájením léčby proveden test deficiencie DPD. Výbor PRAC posoudil genotypizaci a fenotypizaci hodnocením testů hladiny uracilu v krvi, neboť jsou v současné době nevhodnějšími metodami k identifikaci pacientů s deficiencí DPD. Ačkoli obě metody mají určitá omezení, výbor PRAC souhlasil s tím, že informace o přípravku týkající se přípravků obsahujících 5-fluoruracil (intravenózní podání), kapecitabin a tegafur by měly obsahovat informace o těchto dvou testovacích metodách společně s pokyny ke zvážení použitelných klinických pokynů.
- Pokud jde o pacienty vyžadující léčbu flucytosinem, výbor PRAC usoudil, že testování DPD před léčbou by nebylo slučitelné s nutností okamžité léčby vyžadované pro systémové kvasinkové a plísňové infekce, a proto souhlasil s tím, aby testování deficiencie DPD před léčbou nebylo požadováno.
- S ohledem na nízkou systémovou dostupnost 5-fluoruracilu po lokální aplikaci dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků s 5-fluoruracilem pro lokální aplikaci zůstává ve všech schválených indikacích nezměněn, ale že v informacích o přípravku by měly být uvedeny informace o riziku toxicity u pacientů s deficiencí DPD v případě systémové expozice.
- Výbor PRAC také odsouhlasil informační dopis pro zdravotnické pracovníky společně s harmonogramem jeho rozeslání.

Na základě výše uvedených skutečností je výbor PRAC toho názoru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících 5-fluoruracil a příbuzné látky kapecitabin, tegafur a flucytosin zůstává příznivý pod podmínkou provedení schválených změn v informacích o přípravku.

Výbor PRAC proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující 5-fluoruracil nebo příbuzné látky kapecitabin, flucytosin a tegafur.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a zdůvodněním doporučení výboru PRAC.