

**Priloga IV**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

5-fluorouracil (5-FU) je analog pirimidina, ki kompetitivno zavira encim timidilat sintazo (TS), s čimer privede do pomanjkanja timina in povzroči zaviranje sinteze deoksiribonukleinske kisline (DNA) in citotoksičnost. Prav tako v manjši meri zavira nastajanje ribonukleinske kisline (RNA). Ti učinki so najbolj izraziti v hitro rastočih celicah in lahko privedejo do smrti celic.

Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) je encim, ki omejuje hitrost katabolizma 5-fluorouracila in ima ključno vlogo pri vzorcih odstranjevanja 5-fluorouracila (in sorodnih snovi). Zato lahko zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem DPD s fluorouracilom ali sorodnimi snovmi povzroči hudo in smrtno toksičnost.

Čeprav je pomanjkanje DPD znano tveganje pri uporabi teh zdravil in se priporoča genetsko testiranje glede pomanjkanja DPD pred uporabo zdravil, ki se uporabljajo pri onkoloških indikacijah, takšno presejalno testiranje trenutno pred začetkom zdravljenja ni obvezno.

Leta 2014 je francoski onkološki inštitut (INCA) ustanovil in uvedel triletni bolnišnični klinični raziskovalni program (PHRC) FUSAFE (2015–2017), ki sta ga usklajevala francoska skupina za klinično onkofarmakologijo (GPCO-Unicancer) in francoska mreža za farmakogenetiko (RNPGx). Cilj FUSAFE je bil izdelati strokovna priporočila, ki bi omogočila varno predpisovanje fluoropirimidinov na podlagi predhodnega odkrivanja pomanjkanja DPD.

Leta 2018 je inštitut INCA sprožil poglobljen pregled vseh razpoložljivih podatkov v zvezi s predhodnimi testiranjimi za odkrivanje pomanjkanja DPD in decembra 2018 objavil podrobno priporočilo o najustreznejših metodah za preseganje pomanjkanja DPD glede na trenutne klinične prakse v onkologiji.

Na podlagi teh priporočil je francoska agencija za zdravila (ANSM) menila, da informacije o zdravilu za sistemski fluorouracil in njegova prekurzorja (kapecitabin in tegafur) ne odražajo trenutnih dokazov o različnih presejalnih testih za odkrivanje pomanjkanja DPD, zato je 13. marca 2019 Francija sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki izhaja iz podatkov o farmakovigilanci, in zahtevala, da odbor PRAC oceni potrebo po ukrepanju na ravni EU glede odkrivanja bolnikov s pomanjkanjem DPD (zlasti z genotipizacijo in/ali fenotipizacijo) pri bolnikih, ki se zdravijo s sistemskim fluorouracilom ali snovmi, sorodnimi fluorouracilu (kapecitabin in tegafur), ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali preklicati.

Ker tveganja sistemske izpostavljenosti 5-fluorouracilu po uporabi topikalne formulacije ali po presnovi flucitozina ni bilo mogoče popolnoma izključiti, se je odbor PRAC na plenarnem zasedanju marca 2019 dogovoril, da bo razširil področje napotitvenega postopka, da bi v pregled vključil ta zdravila.

Odbor PRAC je 12. marca 2020 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnaval odbor CHMP.

## Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Parenteralni 5-fluorouracil in sorodne snovi, kot sta kapecitabin in tegafur, so sistemski fluoropirimidini, ki se pogosto uporabljajo v onkologiji kot temelj velikega deleža sedanjih režimov kemoterapije v širokem spektru rakov.

5-fluorouracil je na voljo v topikalnih formulacijah za zdravljenje rahlo zatipljivih in/ali zmerno zadebeljenih hiperkeratotičnih aktiničnih keratoz (stopnje I/II) pri imunokompetentnih odraslih bolnikih in zdravljenje bradavic (5-fluorouracil, 0,5 % raztopina) oz. zdravljenje površinskih predmalignih in malignih kožnih lezij; keratoz, vključno s senilnimi, aktiničnimi in arzeničnimi oblikami, keratoakantomov, Bownove bolezni in površinskih karcinomov bazalnih celic (5-FU, 5 % krema).

Flucitozin (5-FC), drug prekurzor 5-fluorouracila, je specifično indiciran za hude sistemske mikoze z občutljivimi povzročitelji.

DPD je glavni presnovni encim 5-fluorouracila (80–85 % katabolnega očistka). Aktivnost DPD je zelo variabilna, kar ima lahko za posledico vrsto možnih encimskih pomanjkljivosti, ki segajo od delne do popolne izgube aktivnosti encimov. Pomanjkanje DPD je delno povezano z genskimi polimorfizmi v zadevnem genu DPYD, vzroki pa so lahko tudi drugje. Razširjenost delnega in popolnega pomanjkanja DPD pri celotni populaciji se med različnimi viri razlikuje in je bila ocenjena na približno 3–9 % oziroma 0,01–0,3 %.

Zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem DPD s 5-fluorouracilom ali sorodnimi snovmi lahko povzroči resne in smrtno nevarne neželene učinke, kot so huda driska, stomatitis, nevtropenija in nevrotoksičnost. Zdi se, da je s fluoropirimidinom povezana toksičnost pri bolnikih s pomanjkanjem DPD povezana z najmočnejšimi, pogosto smrtno nevarnimi ali celo smrtnimi toksičnostmi, opaženimi pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem DPD. Odbor PRAC zato meni, da razmerje med tveganji in koristmi parenteralnega 5-fluorouracila in sorodnih snovi kapecitabina, tegafurja in flucitozina pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem DPD ni ugodno, zato bi morala biti ta zdravila pri bolnikih z znanim popolnim pomanjkanjem DPD kontraindicirana.

Klinična situacija v primeru delne izgube aktivnosti DPD je manj jasna. Delno pomanjkanje DPD je ravno tako povezano s povečanim tveganjem za hudo toksičnost, vendar je v odsotnosti primernega alternativnega možno previdno zdravljenje bolnikov. Možno je razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Za oceno metod za prepoznavanje bolnikov z delnim ali popolnim pomanjkanjem DPD pred zdravljenjem in ublažitev tveganja hudih ali smrtno nevarnih toksičnosti je odbor PRAC upošteval podatke, ki so jih med postopkom napotitve imetniki dovoljenj za promet predložili v zvezi s tveganjem toksičnosti, povezane s pomanjkanjem dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), in različnimi presejalnimi metodami, ki so trenutno na voljo za prepoznavanje bolnikov s pomanjkanjem DPD, ter analizo podatkov sistema EudraVigilance, ki jo je pripravila agencija EMA, in intervencije tretjih oseb. Odbor PRAC je upošteval tudi rezultate posvetovanja z znanstveno svetovalno skupino za onkologijo in delovno skupino za farmakogenomiko agencije EMA.

Prepoznavanje bolnikov s popolnim in delnim pomanjkanjem DPD lahko vodi k odločitvi, kdo ne sme biti zdravljen s fluoropirimidini in koga je treba zdraviti z zmanjšanim odmerkom zaradi povečanega tveganja za hude ali smrtno nevarne toksičnosti. Genotipizacija in fenotipizacija se trenutno štejeta za najboljše razpoložljivi metodi za prepoznavanje bolnikov s pomanjkanjem DPD, vendar imata obe metodi nekaj omejitev.

Z genotipizacijo je mogoče prepoznati le pomanjkanje DPD, povezano s testiranimi različicami DPYD, čeprav se zdi, da lahko pri zmanjšani aktivnosti DPD sodelujejo tudi druge redke ali neznane različice DPYD ali negenetski dejavniki. Še več, genotip DPYD in aktivnost DPD korelirata le zmerno. Za številne bolnike s heterozigotnim genotipom DPYD se je pokazalo, da kažejo normalno aktivnost DPD, zato je diagnoza lahko lažno pozitivna. Toda med razpoložljivimi metodami presejanja DPD je genotipizacija najpreprostejša, najzanesljivejša in najboljše uvedena tehnika.

Fenotipizacija DPD lahko omenjene težave premaga z neposrednim merjenjem endogenega substrata DPD uracila (U). Obstajajo pa negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno in delno pomanjkanje DPD, saj te niso prospektivno potrjene. Poleg tega manjkajo zanesljivi podatki o varnosti in učinkovitosti prilagodljivega odmerjanja glede na rezultate testov fenotipizacije DPD.

Ker ni bilo podatkov o primerjavi obeh metod, je odbor PRAC predlagal, da bi v povzetek glavnih značilnosti zdravila vključili obe metodi kot možna pristopa za prepoznavanje bolnikov s pomanjkanjem DPD.

S testiranjem za redke mutacije gena DPYD pred zdravljenjem je mogoče prepoznati bolnike s pomanjkanjem DPD.

Štiri različice DPYD c.1905+1G>A [znana tudi kot DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3 lahko povzročijo popolno odsotnost ali zmanjšanje encimske aktivnosti DPD. S povečanim tveganjem za hudo ali smrtno nevarno toksičnost so lahko povezane tudi druge redke različice. Bolniki z nekaterimi heterozigotnimi različicami DPYD (vključno z različicami c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) imajo pri zdravljenju s fluoropirimidini povečano tveganje za hudo toksičnost. Znano je, da nekatere homozigotne in sestavljene heterozigotne mutacije v lokusu gena DPYD (npr. kombinacije štirih različic z vsaj enim alelom c.1905+1G>A ali c.1679T>G) povzročajo popolno ali skoraj popolno odsotnost encimske aktivnosti DPD.

Pogostost heterozigotnega genotipa c.1905+1G>A v genu DPYD pri belcih znaša približno 1 %, 1,1 % za različico c.2846A>T, 2,6–6,3 % za različico c.1236G>A/HapB3 in od 0,07 do 0,1 % za različico c.1679T>G. Podatkov o pogostosti štirih različic DPYD pri nebelcih je malo. Trenutno za štiri različice DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) velja, da jih v populacijah afriškega (oz. afroameriškega) oz. azijskega porekla skoraj ni.

Med več metodami fenotipizacije, raziskanimi doslej, je bilo kot klinično najbolj uporabno prepoznano merjenje ravni uracila v krvi. Za fenotipsko karakterizacijo pomanjkanja DPD se priporoča merjenje predterapevtskih ravni endogenega substrata DPD uracila (U) v krvi. Zvišane koncentracije uracila pred zdravljenjem so povezane s povečanim tveganjem za toksičnost. Kljub negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno in delno pomanjkanje DPD, je treba raven uracila v krvi  $\geq 16$  ng/ml in  $< 150$  ng/ml obravnavati kot pokazatelj delnega pomanjkanja DPD in povečanega tveganja za toksičnost fluoropirimidina. Raven uracila v krvi  $\geq 150$  ng/ml je treba obravnavati kot pokazatelj popolnega pomanjkanja DPD in tveganja za smrtno nevarno ali smrtno toksičnost fluoropirimidina. Da bi bolje opredelili mejne vrednosti za pomanjkanje DPD in s tem povezano optimalno prilagoditev odmerka, je potrebnih več raziskav.

Poleg predhodnega testiranja DPD je priporočena strategija za optimizacijo odmerjanja 5-fluorouracila tudi terapevtsko spremljanje ravni zdravila (TDM) 5-fluorouracila v krvi. Za bolnike, ki se zdravijo s 5-fluorouracilom (i.v.), lahko TDM predstavlja dragoceno dopolnilno metodo k metodam odkrivanja pomanjkanja DPD, kot sta fenotipizacija in genotipizacija, in premaga omejeno znanje o varnosti in učinkovitosti zmanjšanega odmerka. Združevanje predhodne fenotipizacije ali genotipizacije s TDM lahko izboljša razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja na osnovi 5-fluorouracila. Zato so informacije o TDM vključene v povzetke glavnih značilnosti zdravil, ki vsebujejo 5-fluorouracil (i.v.). TDM se ne šteje za koristno za bolnike, ki se zdravijo s kapecitabinom, ker se zdi, da sistemska izpostavljenost kapecitabinu in presnovkom kapecitabina v plazmi slabo napoveduje varnost in učinkovitost.

Nova priporočila za testiranje DPD pred zdravljenjem so pomembna sprememba trenutne prakse v zvezi z zdravili, zato je treba o njih prek neposrednega obvestila za zdravstvene delavce obvestiti zadevne zdravstvene delavce.

Optimalno zdravljenje bolnikov z delnim pomanjkanjem DPD in najboljša metodologija testiranja za prepoznavanje bolnikov s povečanim tveganjem za hudo toksičnost ostajata nejasna, zato ju je treba še naprej raziskovati. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom in drugi deležniki, vključno z akademskimi krogi, se spodbujajo k nadaljnjim raziskavam s poudarkom na trenutnih vrzeli in negotovostih v znanju, vključno z optimalno testno metodo za prepoznavanje bolnikov, ki jim grozi huda toksičnost, povezana z DPD, optimalnim odmerkom za bolnike, pozitivne za delno pomanjkanje DPD, kliničnimi izidi v smislu učinkovitosti (OS, PFS) in varnosti (pogostost toksičnosti  $\geq 3$  stopnje) pri bolnikih z delnim pomanjkanjem DPD, zanesljivostjo predlagane zgornje ( $> 150$  ng/ml) in spodnje ( $\leq 16$  ng/ml) mejne vrednosti za uracilemijo, da bi ločili bolnike z normalno aktivnostjo DPD, delnim

pomanjkanjem DPD in popolnim pomanjkanjem DPD, in izvajanjem priporočila za presejanje bolnikov na pomanjkanje DPD in uporabo TDM v različnih državah članicah EU.

Za razliko od izpostavljenosti fluoropirimidinu pri raku je sistemska razpoložljivost 5-fluorouracila po lokalni uporabi običajno zelo majhna. Pri bolnikih, ki so se zdravili s 5-odstotno formulacijo fluorouracila in so imeli merljive plazemske koncentracije 5-fluorouracila ter dovolj podatkovnih točk za izračun farmakokinetičnih parametrov, se je vrednost AUC gibala med 14,507 in 37,518 ng-h/ml, kar je 100–1 000-krat pod priporočeno vrednostjo AUC za zdravljenje raka na osnovi fluoropirimidina. Zato razmerje med tveganji in koristmi za topikalne formulacije 5-fluorouracila pri vseh odobrenih indikacijah ostane nespremenjeno in pri bolnikih, ki se zdravijo s topikalnim 5-fluorouracilom, testiranje DPD pred zdravljenjem ni potrebno. Vendar je odbor PRAC menil, da je treba v informacijah o teh zdravilih zagotoviti informacije, ki odražajo nizko tveganje za bolnike s pomanjkanjem DPD in potencialno večje tveganje v primeru sistemske izpostavljenosti.

Fluorouracil je presnovek flucitozina. DPD je ključni encim, ki sodeluje pri presnovi in izločanju fluorouracila, in čeprav se v fluorouracil presnovi le majhna količina flucitozina, ni mogoče izključiti tveganja, da bi fluorouracil povzročil hude toksičnosti zaradi pomanjkanja DPD. Na podlagi tega je odbor PRAC menil, da se flucitozin ne sme uporabljati pri bolnikih z znanim popolnim pomanjkanjem DPD. Poleg tega se lahko določanje aktivnosti DPD upošteva v primeru potrditve toksičnosti zdravila ali suma nanjo. V primeru suma na toksičnost zdravila je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Odbor PRAC je priporočil, da se ti podatki zdravstvenim delavcem sporočijo prek neposrednega obvestila za zdravstvene delavce. Ker je treba mikoze začeti zdraviti hitro, zamuda pri uvedbi flucitozina ni primerna, zato testiranje DPD pred zdravljenjem ni potrebno.

### **Podlaga za priporočilo odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek na podlagi farmakovigilančnih podatkov v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo 5-fluorouracil in sorodne snovi;
- odbor PRAC je upošteval celoto podatkov, predloženih med tem pregledom, v zvezi s tveganjem za toksičnost, povezanim s pomanjkanjem dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), in različnimi presejalnimi metodami, ki so trenutno na voljo za prepoznavanje bolnikov s pomanjkanjem DPD. Ti podatki so vključevali pisne odgovore imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, analizo podatkov EudraVigilance, ki jo je opravila agencija EMA, intervencije tretjih strani ter rezultate posvetovanja z znanstveno svetovalno skupino za onkologijo in delovno skupino agencije EMA za farmakogenomiko;
- odbor PRAC je potrdil trenutno védenje, da je uporaba 5-fluorouracila za sistemske uporabe in sorodnih snovi pri bolnikih s pomanjkanjem DPD povezana s povečanim tveganjem za toksičnost;
- odbor PRAC je ugotovil, da je razmerje med tveganji in koristmi za 5-fluorouracil (i.v.) in sorodne snovi kapecitabin, tegafur in flucitozin negativno pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem DPD, in potrdil, da je treba ta zdravila pri bolnikih z znanim popolnim pomanjkanjem DPD kontraindicirati. Odbor PRAC je tudi zaključil, da je treba bolnike z delnim pomanjkanjem DPD zdraviti s prilagojenim začetnim odmerkom;
- da bi zmanjšali tveganje za povečano toksičnost, je odbor PRAC priporočil, da se pred začetkom zdravljenja opravi testiranje glede pomanjkanja DPD. Odbor PRAC meni, da sta genotipizacija in fenotipizacija z vrednotenjem ravni uracila v krvi trenutno najustreznejši metodi za prepoznavanje bolnikov s pomanjkanjem DPD. Čeprav imata obe metodi omejitve,

se je odbor PRAC strinjal, da morajo informacije o zdravilih, ki vsebujejo 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin in tegafur, vsebovati informacije o teh dveh testnih metodologijah, skupaj z navodili za upoštevanje veljavnih kliničnih smernic;

- pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje s flucitozinom, je odbor PRAC menil, da testiranje DPD pred zdravljenjem ne bi bilo združljivo s potrebo po takojšnjem zdravljenju, ki je potrebno pri sistemskih okužbah s kvasovkami in mikozah, zato je soglašal, da testiranje pomanjkanja DPD pred zdravljenjem ni potrebno;
- ob upoštevanju nizke sistemske razpoložljivosti 5-fluorouracila po lokalni uporabi je odbor PRAC ugotovil, da razmerje med tveganji in koristmi za topikalne formulacije 5-fluorouracila ostane nespremenjeno pri vseh odobrenih indikacijah, vendar pa je treba v informacije o zdravilu vnesti podatke o tveganju za toksičnost pri bolnikih s pomanjkanjem DPD v primeru sistemske izpostavljenosti;
- odbor PRAC se je dogovoril tudi o besedilu neposrednega obvestila za zdravstvene delavce in časovnih okvirih za pošiljanje obvestila.

Glede na zgoraj navedeno odbor meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo 5-fluorouracil in sorodne snovi kapecitabin, tegafur in flucitozin še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor je zato priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo 5-fluorouracil ali sorodne snovi kapecitabin, flucitozin in tegafur.

### **Mnenje odbora CHMP**

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.