

**Anexo II**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un análogo de la pirimidina que inhibe eficazmente la enzima timidilato sintasa (TS), creando así una deficiencia de timinas y provocando la inhibición de la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y citotoxicidad. Inhibe también, en menor medida, la formación de ácido ribonucleico (ARN). Estos efectos son más pronunciados en las células de rápido crecimiento y pueden provocar la muerte de las células.

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la fase limitante de la velocidad del catabolismo de 5-fluorouracilo y desempeña un papel fundamental en los patrones de eliminación de 5-fluorouracilo (sustancias relacionadas). El tratamiento de los pacientes con deficiencia de DPD con fluorouracilo o sustancias relacionadas puede dar lugar a una toxicidad grave y mortal.

Aunque la deficiencia de DPD es un riesgo conocido del uso de estos productos y se recomienda la realización de pruebas genéticas en relación con la deficiencia de DPD para los medicamentos utilizados en indicaciones oncológicas, no se exigen actualmente pruebas previas de detección de deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento.

En 2014, el Instituto Francés de Oncología (INCA) fundó y puso en marcha un programa de investigación clínica hospitalaria (PHRC) de 3 años de duración (2015-2017) denominado FUSAFE, coordinado por el Grupo Francés de Farmacología Oncológica Clínica (GPCO-Unicancer) y la Red Francesa de Farmacogenética (RNPGx). El objetivo de FUSAFE era elaborar recomendaciones profesionales para permitir una prescripción segura de fluoropirimidinas, basada en la detección anticipada de la deficiencia de DPD.

En 2018, el INCA inició una revisión exhaustiva de todos los datos disponibles relacionados con las pruebas iniciales para detectar una deficiencia de DPD y, en diciembre de 2018, publicó una recomendación detallada sobre los métodos más adecuados para detectar la deficiencia de DPD, teniendo en cuenta las prácticas clínicas actuales en oncología.

Sobre la base de estas recomendaciones, la Agencia Francesa de Medicamentos (ANSM) consideró que la información del producto relativa al fluorouracilo sistémico y sus profármacos (capecitabina y tegafur) no refleja las evidencias actuales sobre las distintas pruebas para detectar la deficiencia de DPD y, el 13 de marzo de 2019, Francia puso en marcha un procedimiento de recurso de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia, solicitando al PRAC que evaluase la necesidad de tomar medidas en la UE en relación con la detección de pacientes con deficiencia de DPD (especialmente mediante la determinación del genotipo o del fenotipo) en pacientes tratados con fluorouracilo sistémico y sustancias relacionadas con el fluorouracilo (capecitabina y tegafur) y emitiese una recomendación sobre si deben mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Dado que no podía descartarse totalmente el riesgo de exposición sistémica de 5-fluorouracilo después de la administración de la formulación tópica o después del metabolismo de la flucitosina, el PRAC acordó durante su sesión plenaria de marzo de 2019 ampliar el ámbito de aplicación del procedimiento de recurso para incluir estos productos en la revisión.

El PRAC adoptó una recomendación el 12 de marzo de 2020 que a continuación fue estudiada por el CHMP, conforme al artículo 107 *duodecies* de la Directiva 2001/83/CE.

## Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El 5-fluorouracilo y las sustancias relacionadas, como la capecitabina y el tegafur, son fluoropirimidinas sistémicas que se utilizan ampliamente en oncología como eje central de un gran porcentaje de los regímenes de quimioterapia actuales en un amplio espectro de cánceres.

El 5-fluorouracilo está también disponible en forma de formulaciones tópicas para el tratamiento de la hiperqueratosis actínica ligeramente palpable o moderadamente gruesa (grado I/II) en pacientes adultos inmunocompetentes, así como para tratar las verrugas (5-fluorouracilo, solución al 0,5 %) o lesiones cutáneas superficiales premalignas y malignas; las queratosis incluyen las formas seniles, actínicas y arsenicales, queratoacantoma, enfermedad de Bowen y carcinoma basocelular superficial (5-FU, crema al 5 %).

La flucitosina (5-FC), otro profármaco del 5-fluorouracilo, está indicada específicamente para las infecciones fúngicas sistémicas graves por patógenos sensibles.

La DPD es la principal enzima metabolizante del 5-fluorouracilo (80-85 % del aclaramiento catabólico). Su actividad está sujeta a una gran variabilidad, lo que da lugar a una variedad de posibles deficiencias enzimáticas que abarcan desde una pérdida parcial hasta completa de la actividad enzimática. La deficiencia de DPD está en parte vinculada a los polimorfismos genéticos en su gen *DPYD*, pero también puede deberse a otras causas. La prevalencia de deficiencia parcial y completa de DPD en toda la población varía según las distintas fuentes y se ha calculado que oscila aproximadamente entre el 3 % y el 9 % y entre el 0,01 % y el 0,3 %, respectivamente.

El tratamiento de los pacientes con deficiencia de DPD con 5-fluorouracilo o sustancias relacionadas puede provocar efectos secundarios graves y potencialmente mortales, como diarrea intensa, estomatitis, neutropenia y neurotoxicidad. La toxicidad asociada a las fluoropirimidinas en el paciente con deficiencia de DPD parece estar relacionada con la actividad de la DPD con las toxicidades más fuertes, a menudo potencialmente mortales, o incluso mortales observadas en pacientes con deficiencia completa de DPD. El PRAC opina, por lo tanto, que la relación riesgo/beneficio del 5-fluorouracilo parenteral y las sustancias relacionadas capecitabina, tegafur y flucitosina no es favorable en los pacientes con deficiencia completa de DPD, por lo que estos medicamentos deben estar contraindicados en los pacientes con deficiencia completa de DPD comprobada.

La situación clínica en caso de pérdida parcial de la actividad de DPD está menos clara. La deficiencia parcial de DPD también está asociada a un mayor riesgo de toxicidad grave, pero, en ausencia de un tratamiento alternativo adecuado, los pacientes pueden recibir tratamiento con cautela. Puede considerarse una reducción de la dosis.

Para evaluar los métodos de identificación de los pacientes con deficiencia parcial o completa de DPD antes del tratamiento y mitigar el riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal, el PRAC ha considerado los datos presentados durante el procedimiento de recurso por los titulares de las autorizaciones de comercialización de los productos afectados en relación con el riesgo de toxicidad asociado con la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) y los diferentes métodos de detección disponibles en la actualidad para identificar a los pacientes con deficiencia de DPD, así como un análisis de los datos de EudraVigilance por la EMA y las intervenciones de terceros. El PRAC también tuvo en cuenta el resultado de una consulta con el grupo científico asesor de oncología y el grupo de trabajo de farmacogenómica de la EMA.

La identificación de pacientes con deficiencia completa y parcial de DPD puede guiar la decisión sobre quién no debe ser tratado con fluoropirimidinas y quién debe tratarse con una dosis reducida, debido a su mayor riesgo de toxicidades graves o potencialmente mortales. Se considera hasta la fecha que la determinación del genotipo y del fenotipo son los mejores métodos disponibles para la identificación de pacientes con deficiencia de DPD, pero ambos métodos tienen algunas limitaciones.

Con la determinación del genotipo solo se pueden detectar deficiencias de DPD asociadas a las variantes del DPYD estudiadas, aunque parece que también puede haber otras variantes raras o desconocidas del DPYD, o factores no genéticos, implicadas en la disminución de la actividad de DPD. Por otra parte, el genotipo DPYD y la actividad de DPD solo están moderadamente relacionados. Se ha demostrado que algunos pacientes con genotipo DPYD heterocigótico presentan una actividad de DPD normal, por lo que podrían tener un diagnóstico falso positivo. Sin embargo, de los métodos de detección de DPD disponibles, la determinación del genotipo es la técnica más fácil de llevar a cabo, la más robusta y la mejor aplicada.

La determinación del fenotipo de DPD puede superar estas dificultades mediante la cuantificación directa del sustrato endógeno de DPD uracilo (U). Sin embargo, hay algunas incertidumbres sobre los valores de corte de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, ya que no se han validado de forma prospectiva. Además, faltan datos sólidos sobre la seguridad y la eficacia de la posología adaptable tras los resultados de los ensayos de determinación del fenotipo de DPD.

En ausencia de datos que comparasen ambos métodos, el PRAC propuso que ambos se incluyeran en el resumen de las características del producto como posibles enfoques para identificar a los pacientes con deficiencia de DPD.

El análisis previo al tratamiento de las mutaciones raras del gen DPYD puede identificar a los pacientes con deficiencia de DPD.

Las cuatro variantes de DPYD c.1905+1G>A [también conocida como DPIYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3 pueden causar una ausencia completa o una reducción de la actividad enzimática de DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un mayor riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal. Los pacientes con determinadas variantes heterocigóticas de DPYD (incluidas las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando se tratan con fluoropirimidinas. Se sabe que determinadas mutaciones homocigóticas y compuestas heterocigóticas en el locus del gen DPYD (por ejemplo, combinaciones de las cuatro variantes con un alelo como mínimo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan la ausencia completa o casi completa de actividad enzimática de DPD.

La frecuencia del genotipo heterocigótico c.1905+1G>A en el gen DPYD en pacientes caucásicos es de aproximadamente el 1 %, el 1,1 % para c.2846A>T, el 2,6-6,3 % para las variantes c.1236G>A/HapB3 y entre el 0,07 y el 0,1 % para c.1679T>G. Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes de DPYD en otras poblaciones que no sean caucásicas son limitados. En la actualidad, las cuatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en las poblaciones de origen africano (americano) o asiático.

Entre los diversos métodos de determinación del fenotipo investigados hasta la fecha, la cuantificación de los niveles de uracilo en sangre se ha identificado como el de mayor utilidad clínica. Para la caracterización del fenotipo de la deficiencia de DPD, se recomienda medir en sangre los niveles preterapéuticos del sustrato endógeno de DPD uracilo (U). Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están asociadas con un mayor riesgo de toxicidad. A pesar de la incertidumbre existente sobre los umbrales de uracilo que definen una deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre  $\geq 16$  ng/ml y  $< 150$  ng/ml debe considerarse indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un mayor riesgo de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre de  $\geq 150$  ng/ml debe considerarse indicativo de una deficiencia completa de DPD y asociarse a un riesgo de toxicidad por fluoropirimidina potencialmente mortal o mortal. Para determinar mejor los valores de corte de la deficiencia de DPD y el ajuste correspondiente de la dosis óptima, se requiere aún más investigación.

Además de las pruebas de DPD preventivas, la monitorización terapéutica de fármacos (MTF) de los niveles de 5-fluorouracilo en sangre es una estrategia recomendada para optimizar la posología de 5-fluorouracilo. En el caso de los pacientes tratados con 5-fluorouracilo (i.v.), la MTF puede, por tanto, constituir un valioso método complementario a los métodos de detección anticipada de deficiencia de DPD, como la determinación del fenotipo o del genotipo, y superar los limitados conocimientos sobre la seguridad y la eficacia de reducir una dosis. La combinación inicial de la determinación anticipada del fenotipo o del genotipo con MTF puede mejorar la relación riesgo/beneficio de la terapia con 5-fluorouracilo. Por tanto, la información sobre la MTF está incluida en el resumen de las características del producto de los productos que contienen 5-fluorouracilo (i.v.). No se considera que la MTF sea útil en el caso de los pacientes tratados con capecitabina, ya que la exposición sistémica a la capecitabina y los metabolitos de la capecitabina en plasma parece tener una escasa utilidad predictiva respecto a la seguridad y la eficacia.

Las nuevas recomendaciones para las pruebas de DPD previas al tratamiento pueden considerarse como un cambio importante en la práctica actual en relación con los medicamentos y el DHPC debe comunicarlas a los profesionales de la salud pertinentes.

El tratamiento óptimo de los pacientes con deficiencia parcial de DPD, así como la mejor metodología de prueba para identificar a los pacientes con mayor riesgo de toxicidad grave, siguen siendo inciertos y deben investigarse aún más. Se anima a los titulares de las autorizaciones de comercialización y a otras partes interesadas pertinentes, incluido el mundo académico, a realizar nuevas investigaciones centradas en las lagunas actuales y las incertidumbres en los conocimientos, incluidos, entre otros, el método de prueba óptimo para identificar a los pacientes que corran un riesgo de toxicidad grave asociada a la DPD, la dosis óptima para los pacientes que hayan mostrado un resultado positivo a deficiencia parcial de DPD, el resultado clínico en términos de eficacia (supervivencia global, supervivencia sin progresión) y la seguridad (frecuencia de la toxicidad  $\geq$  grado 3) en pacientes con deficiencia parcial de DPD, la solidez de los valores de corte de uracilemia superiores ( $>150$  ng/ml) e inferiores ( $\leq 16$  ng/ml) propuestos para diferenciar a los pacientes con actividad de DPD normal, deficiencia parcial de DPD y deficiencia completa de PDP, y la aplicación de la recomendación para detectar a los pacientes con deficiencia de DPD y el uso de MTF en los distintos Estados miembros de la UE.

A diferencia de la exposición a la fluoropirimidina en el cáncer, la disponibilidad sistémica de 5-fluorouracilo es generalmente muy baja tras su aplicación tópica. En los pacientes tratados con una formulación de fluorouracilo al 5 %, con concentraciones plasmáticas cuantificables de 5-fluorouracilo y suficientes puntos de datos para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos, el AUC osciló entre 14,507 y 37,518 ng-h/ml, es decir, entre 100 y 1 000 veces por debajo del AUC recomendada para el tratamiento del cáncer con fluoropirimidina. Por lo tanto, la relación riesgo/beneficio de las formulaciones tópicas de 5-fluorouracilo en todas las indicaciones autorizadas se mantiene sin cambios y no se requiere realizar pruebas de DPD antes del tratamiento en los pacientes tratados con 5-fluorouracilo por vía tópica. Sin embargo, el PRAC consideró que debía facilitarse información en la información sobre el producto de estos productos a fin de reflejar el bajo riesgo para los pacientes con deficiencia de DPD y el riesgo potencial más elevado en caso de exposición sistémica.

El fluorouracilo es un metabolito de la flucitosina. La DPD es una enzima clave que interviene en el metabolismo y la eliminación de fluorouracilo y, aunque solo se metaboliza una pequeña cantidad de flucitosina a fluorouracilo, no puede descartarse totalmente el riesgo de toxicidades graves inducidas por el fluorouracilo debido a deficiencia de DPD. Sobre esta base, el PRAC consideró que no debe utilizarse la flucitosina en los pacientes con deficiencia completa de DPD comprobada. Además, podrá considerarse la determinación de la actividad de DPD en caso de que se confirme o se sospeche toxicidad del fármaco. En caso de sospecha de toxicidad del fármaco, debe considerarse la posibilidad de suspender el tratamiento. El PRAC recomendó que el DHPC comunicara esta información a los

profesionales sanitarios pertinentes. Dado que las infecciones fúngicas deben tratarse rápidamente, no es adecuado retrasar el inicio de la flucitosina y, por tanto, no se requiere la realización de pruebas de DPD antes del tratamiento.

### **Fundamentos de la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- El PRAC tuvo en cuenta el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE resultante de los datos de farmacovigilancia para los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo y sustancias relacionadas.
- El PRAC consideró la totalidad de los datos presentados durante esta revisión en relación con el riesgo de toxicidad asociado con la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) y con los diferentes métodos de detección disponibles actualmente para identificar a los pacientes con deficiencia de DPD. Estos datos incluían las respuestas presentadas por los titulares de la autorización de comercialización por escrito, un análisis de los datos de EudraVigilance por parte de la EMA, intervenciones de terceros, así como el resultado de la consulta con el grupo científico asesor de oncología y el grupo de trabajo de farmacogenómica de la EMA.
- El PRAC confirmó los conocimientos actuales de que el uso sistémico de 5-fluorouracilo y sustancias relacionadas en pacientes con deficiencia de DPD está asociado a un mayor riesgo de toxicidad.
- El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de 5-fluorouracilo (i.v.) y las sustancias relacionadas capecitabina, tegafur y flucitosina es negativa en los pacientes con deficiencia completa de DPD y confirmó que estos medicamentos deberán estar contraindicados en los pacientes con deficiencia completa de DPD comprobada. El PRAC concluyó asimismo que los pacientes con deficiencia parcial de DPD deben tratarse ajustando la dosis inicial.
- Para reducir al mínimo el riesgo de aumento de la toxicidad, el PRAC recomendó que se realicen pruebas de deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. El PRAC consideró que la determinación del genotipo y del fenotipo mediante la evaluación de los análisis de los niveles de uracilo en sangre son actualmente los métodos más apropiados para identificar a los pacientes con deficiencia de DPD. Aunque ambos métodos tienen limitaciones, el PRAC ha acordado que la información sobre el producto de los productos que contengan 5-fluorouracilo (i.v.), capecitabina y tegafur debe proporcionar información sobre estas dos metodologías de ensayo junto con una guía para tener en cuenta las directrices clínicas aplicables.
- En el caso de los pacientes que requieren tratamiento con flucitosina, el PRAC consideró que la realización de las pruebas de DPD antes del tratamiento no sería compatible con la necesidad de tratamiento inmediato requerido para las infecciones sistémicas por levaduras y hongos, por lo que no se requiere la realización de pruebas previas al tratamiento para la deficiencia de DPD.
- Teniendo en cuenta la escasa disponibilidad sistémica de 5-fluorouracilo tras su aplicación tópica, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de las formulaciones tópicas de 5-fluorouracilo se mantiene sin cambios en todas las indicaciones autorizadas, pero que en la información sobre el producto debe introducirse información sobre el riesgo de toxicidad en los pacientes con deficiencia de DPD en caso de exposición sistémica.
- El PRAC también acordó una comunicación directa a los profesionales sanitarios, además de los plazos para su distribución.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo-beneficio de 5-fluorouracilo y las sustancias relacionadas capecitabina, tegafur y flucitosina sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones acordadas en la información sobre el producto.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo o las sustancias relacionadas capecitabina, flucitosina y tegafur.

### **Dictamen del CHMP**

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.