

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az 5-fluorouracil (5-FU) egy pirimidin-analóg, amely kompetitív módon gátolja a timidilát-szintáz (TS) enzimet, ezáltal timinhiányt okoz, így gátolja a dezoxiribonukleinsav (DNS) szintézisét és citotoxicitást okoz. Emellett kisebb mértékben gátolja a ribonukleinsav (RNS) képződését is. Ezek a hatások a gyorsan növekedő sejtekben a legjelentősebbek, és sejthalálhoz vezethetnek.

A dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) az 5-fluorouracil katabolizmusának sebességkorlátozó lépése, és kulcsfontosságú szerepet játszik az 5-fluorouracil (és rokon anyagok) eliminációs sémáiban. Ezért DPD-hiányban szenvedő betegek fluorouracillal vagy rokon anyagokkal történő kezelése súlyos, akár halálos kimenetelű toxicitást okozhat.

Habár a DPD-hiány ismert kockázatot jelent e készítmények használata tekintetében, és az onkológiai javallatokban alkalmazott gyógyszerek esetében javasolt a DPD-hiány kimutatására szolgáló genetikai vizsgálat, jelenleg nincs kötelezően előírva a DPD-hiány előzetes szűrése a kezelés megkezdése előtt.

2014-ben a Francia Onkológiai Intézet (INCA) létrehozott és elindított egy 3 éves kórházi klinikai kutatási programot (PHRC) FUSAFE címmel (2015–2017), amelyet a Francia Klinikai Onkofarmakológiai Csoport (GPCO-Unicancer) és a Francia Farmakogenetikai Hálózat (RNPGx) koordinált. A FUSAFE program célja olyan szakmai ajánlások kidolgozása volt, amelyek lehetővé teszik a fluoropirimidinek biztonságos felírását a DPD-hiány előzetes kimutatása alapján.

2018-ban az INCA kezdeményezte a DPD-hiány kimutatása céljából végzett előzetes vizsgálatokkal kapcsolatos összes rendelkezésre álló adat részletes áttekintését, és 2018 decemberében részletes ajánlást tett közzé a DPD-hiány szűrésének legmegfelelőbb módszereiről, a jelenlegi onkológiai klinikai gyakorlat figyelembevételével.

Ezen ajánlások alapján a francia gyógyszerügynökség (ANSM) úgy ítélte meg, hogy a szisztémás fluorouracil és előgyógyszerei (kapecitabin és tegafur) kísérőiratai nem tükrözik a DPD-hiány kimutatására szolgáló különböző szűrővizsgálatokkal kapcsolatos jelenlegi bizonyítékokat, és 2019. március 13-án Franciaország a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, farmakovigilanciai adatokból eredő betérjesztést kezdeményezett, felkérve a PRAC-t annak értékelésére, hogy szükség van-e uniós szintű intézkedésre a DPD-hiányos betegek kiszűrésére (különösen genotipizálás és/vagy fenotipizálás útján) a szisztémás fluorouracillal és a fluorouracillal rokon anyagokkal (kapecitabinnal és tegafurral) kezelt betegek körében, továbbá a PRAC adjon ajánlást az érintett forgalomba hozatali engedélyek fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására vonatkozóan.

Mivel nem lehetett teljesen kizárni az 5-fluorouracil szisztémás expozíciójának kockázatát a helyileg alkalmazott gyógyszerforma vagy a flucitozin metabolizmusa után, a PRAC 2019. márciusi plenáris ülésén arról is megállapodott, hogy kiterjeszti a referral eljárás hatályát, hogy a felülvizsgálatban ezek a készítmények is szerepeljenek.

2020. március 12-én a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összefoglalása

A parenterális 5-fluorouracil és a rokon anyagok, mint például a kapecitabin és a tegafur szisztémás fluoropirimidinek, amelyeket az onkológiában széles körben használnak igen sokféle rákos megbetegedésben; a jelenlegi kemoterápiás sémák jelentős százalékának ezek alkotják az alapját.

Az 5-fluorouracil helyileg alkalmazott készítményként is rendelkezésre áll, az enyhén tapintható és/vagy közepesen vastag hiperkeratotikus aktinikus keratózis (I/II. fokozat) kezelésére immunkompetens felnőtteknél, valamint szemölcsök kezelésére (5-fluorouracil, 0,5%-os oldat),

továbbá felületi premalignus és malignus bőrelváltozások, keratózisok kezelésére, beleértve az időskori, az aktinikus és az arzenikus formákat, valamint a keratoakantómát, a Bowen-kórt és a felületi bazaliómát (5-FU, 5%-os krém).

A flucitozin (5-FC), az 5-fluorouracil egy másik előgyógyszere, kifejezetten az erre érzékeny kórokozók által okozott súlyos szisztémás gombás fertőzések kezelésére javallott.

A DPD az 5-fluorouracil fő metabolizáló enzime (a katabolikus kiürülés 80–85%-áért felel). Aktivitása nagy fokú variabilitásnak van kitéve, és ez enzimhiányok széles skáláját eredményezheti, a részleges csökkenéstől kezdve az enzimaktivitás teljes megszűnéséig. A DPD-hiány részben a DPYD gén genetikai polimorfizmusához kapcsolódik, de más okai is lehetnek. A teljes populációban a részleges, illetve a teljes DPD-hiány prevalenciájára vonatkozóan a különböző források egymástól eltérő adatokat közölnek; a becslések szerint körülbelül 3%–9% a részleges, míg 0,01%–0,3% a teljes DPD-hiány prevalenciája.

A DPD-hiányban szenvedő betegek 5-fluorouracillal vagy rokon anyagokkal történő kezelése súlyos és életveszélyes mellékhatásokat okozhat, például súlyos hasmenést, stomatitist, neutropéniát és neurotoxicitást. Úgy tűnik, hogy a fluoropirimidinhez kapcsolódó toxicitás a DPD-hiányos betegeknél a DPD-aktivitással korrelál; a legsúlyosabb, gyakran életveszélyes vagy akár halálos toxicitásokat a teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknél figyelték meg. A PRAC ezért azon a véleményen van, hogy a parenterális 5-fluorouracil és a rokon anyagok, a kapecitabin, a tegafur és a flucitozin előny-kockázat profilja nem kedvező a teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknél, ezért ezeknek a gyógyszereknek ellenjavalltnak kell lenniük az ismert teljes DPD-hiányos betegeknél.

A DPD-aktivitás részleges hiánya esetén a klinikai helyzet kevésbé egyértelmű. A súlyos toxicitás fokozott kockázata részleges DPD-hiány esetén is fennáll, de megfelelő alternatív kezelés hiányában a betegek óvatosan kezelhetők. Mérlegelni lehet a dózis csökkentését.

A részleges vagy teljes DPD-hiányban szenvedő betegek kezelés előtti azonosítására és a súlyos vagy életveszélyes toxicitás kockázatának csökkentésére szolgáló módszerek értékelése érdekében a PRAC figyelembe vette az érintett termékek forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai által a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) hiányával összefüggő toxicitási kockázattal kapcsolatban benyújtott adatokat, valamint a DPD-hiányban szenvedő betegek azonosítására jelenleg rendelkezésre álló különböző szűrési módszerekkel kapcsolatban benyújtott adatokat, továbbá az EudraVigilance-adatok EMA általi elemzését és harmadik felek intézkedéseit. A PRAC figyelembe vette az onkológiai tudományos tanácsadó csoporttal és az EMA farmakogenomikai munkacsoportjával folytatott konzultáció eredményét is.

A teljes, illetve a részleges DPD-hiányban szenvedő betegek azonosítása irányt mutathat annak eldöntéséhez, hogy kit nem szabad fluoropirimidinekkel kezelni, és kiket kell csökkentett dózissal kezelni a súlyos vagy életveszélyes toxicitás fokozott kockázata miatt. Jelenleg a genotipizálás és a fenotipizálás tekinthető a rendelkezésre álló legjobb módszernek a DPD-hiányos betegek azonosítására, de mindkét módszernek vannak korlátai.

A genotipizálás csak a vizsgált DPYD variánsokhoz kapcsolódó DPD-hiányokat tudja azonosítani, holott úgy tűnik, hogy más ritka vagy ismeretlen DPYD variánsok, illetve nem genetikai tényezők is szerepet játszhatnak a csökkent DPD-aktivitásban. Emellett a DPYD genotípus és a DPD-aktivitás csak mérsékelten korrelál. Számos, heterozigóta DPYD genotípussal rendelkező betegről kimutatták, hogy normális a DPD-aktivitásuk, így ők álpozitívnak minősíthetők. A rendelkezésre álló DPD-szűrési módszerek közül azonban a genotípus-meghatározás a legkönnyebben kivitelezhető, legmegbízhatóbb és leginkább megvalósított technika.

A DPD fenotipizálás megoldást ad ezekre a problémákra azáltal, hogy az uracilt (U), a DPD endogén szubsztátját méri közvetlenül. Viszont bizonytalanság áll fenn a tekintetben, hogy milyen uracilszint-

határértéket határozzák meg a teljes és a részleges DPD-hiányt, mivel ezeket nem validálták prospektíven. Ezenkívül hiányoznak a DPD fenotipizálás eredményeit követő adaptív adagolás biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó megbízható adatok.

A két módszert összehasonlító adatok hiányában a PRAC azt javasolta, hogy mindkét módszert vegyék fel az alkalmazási előírásba mint a DPD-hiányos betegek azonosítására szolgáló lehetséges megközelítéseket.

A DPYD gén ritka mutációira vonatkozó, kezelés előtti vizsgálatok a DPD-hiányban szenvedő betegek azonosítására szolgálhatnak.

A négy DPYD variáns (c.1905+ 1G>A [más néven DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3) a DPD enzimaktivitásának teljes hiányát vagy csökkenését okozhatja. Más ritka variánsokhoz is társulhat a súlyos vagy életveszélyes toxicitás fokozott kockázata. Bizonyos heterozigóta DPYD variánsokkal (c.1905+ 1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3 variánsokban) rendelkező betegeknél fokozott a súlyos toxicitás kockázata fluoropirimidinekkel történő kezelés esetén. Ismert, hogy a DPYD génlókusz bizonyos homozigóta és összetett heterozigóta mutációi (pl. a négy variáns kombinációja legalább egy c.1905+ 1G>A vagy c.1679T>G alléllal) a DPD-enzimaktivitás teljes vagy majdnem teljes hiányát okozzák.

A DPYD génben a heterozigóta c.1905+ 1G>A genotípus gyakorisága kaukázusi betegek esetében körülbelül 1%, a c.2846A>T gyakorisága 1,1%, a c.1236G>A/HapB3 variánsok gyakorisága 2,6–6,3%, a c.1679T>G gyakorisága pedig 0,07–0,1%. Korlátozottan állnak rendelkezésre adatok arról, hogy a kaukázusi rasszon kívül más populációkban mekkora a négy DPYD variáns gyakorisága. Jelenleg a DPYD négy változata (c.1905+ 1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3) gyakorlatilag hiányzik az afrikai (-amerikai) vagy ázsiai származású populációkban.

Az eddig vizsgált különféle fenotipizálási módszerek közül a vér uracilszintjének mérése bizonyult klinikailag a leghasznosabbnak. A DPD-hiány fenotípusos jellemzéséhez ajánlott az endogén DPD-szubsztrát uracil (U) kezelés előtti szintjének mérése a vérben. A kezelés előtt megemelkedett uracilkoncentrációkhoz a toxicitás fokozott kockázata társul. A teljes és részleges DPD-hiányt meghatározó uracil-küszöbértékekkel kapcsolatos bizonytalanságok ellenére úgy tekintik, hogy ha a vér uracilszintje ≥ 16 ng/ml és < 150 ng/ml, az részleges DPD-hiányt jelez, és a fluoropirimidin toxicitás fokozott kockázatával jár együtt. Ha a vér uracilszintje ≥ 150 ng/ml, az teljes DPD-hiányra utal, és életveszélyes vagy halálos fluoropirimidin toxicitási kockázattal jár. A DPD-hiányra vonatkozó küszöbértékek jobb jellemzése és a kapcsolódó optimális dózisbeállítás érdekében további kutatásokra van szükség.

Az előzetes DPD-vizsgálat mellett az 5-fluorouracil-vérszint terápia közbeni monitorozása (TDM) is javasolt az 5-fluorouracil dózisának optimalizálása érdekében. Ezért az 5-fluorouracillal (i.v.) kezelt betegeknél a TDM értékes kiegészítő módszer lehet a DPD-hiány előzetes kimutatási módszerei – például a fenotipizálás vagy a genotipizálás – mellett, és segíthet megoldani a csökkentett dózis biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos korlátozott ismeretek problémáját. Az előzetes fenotipizálás vagy genotipizálás TDM-mel való kombinálása javíthatja az 5-fluorouracil-alapú terápia előny-kockázat profilját. Ezért a TDM-re vonatkozó információ szerepel az 5-fluorouracilt tartalmazó (i.v.) termékek alkalmazási előírásában. A TDM nem tekinthető hasznosnak a kapecitabinnal kezelt betegeknél, mert úgy tűnik, hogy a plazmában lévő kapecitabin és kapecitabin-metabolitok szisztémás expozíciója rosszul jelzi előre a biztonságosságot és a hatásosságot.

A kezelés előtti DPD-vizsgálatra vonatkozó új ajánlások a gyógyszerekkel kapcsolatos jelenlegi gyakorlat fontos változásának számítanak, és ezekről DHPC útján tájékoztatni kell az érintett egészségügyi szakembereket.

A részleges DPD-hiányban szenvedő betegek optimális kezelése, valamint a súlyos toxicitás fokozott kockázatának kitett betegek azonosítására szolgáló legjobb vizsgálati módszer továbbra is bizonytalan, és azt tovább kell kutatni. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait és más érdekelt feleket, többek között a tudósokat és kutatókat arra ösztönzik, hogy végezzenek további kutatásokat az ismeretek jelenlegi hiányosságaira és bizonytalanságaira összpontosítva, beleértve többek között a DPD-vel összefüggő súlyos toxicitás kockázatának kitett betegek azonosítására szolgáló optimális vizsgálati módszert, a részleges DPD-hiányra pozitívnak diagnosztizált betegek számára az optimális dózist, a részleges DPD-hiányban szenvedő betegek esetében a klinikai kimeneteket a hatásosság (OS, PFS) és a biztonságosság (3. vagy magasabb fokú toxicitások gyakorisága) jellemzésével, továbbá azt, hogy mennyire megbízható a vér uracilszintjének jelenleg javasolt felső (>150 ng/ml), illetve alsó (≤ 16 ng/ml) küszöbértéke a normál DPD-aktivitású, a részleges DPD-hiányos és a teljes DPD-hiányos betegek elkülönítésére, valamint azt, hogy az EU egyes tagállamaiban hogyan valósítják meg a DPD-hiányra irányuló szűrésre és a TDM alkalmazására vonatkozó ajánlást.

A rákos megbetegedéseknél a fluoropirimidin-expozícióval ellentétben az 5-fluorouracil szisztémás elérhetősége a helyi alkalmazást követően általában nagyon alacsony. Azoknál az 5%-os fluorouracil készítménnyel kezelt betegeknél, akiknél mérhető volt az 5-fluorouracil plazmakoncentrációja és a farmakokinetikai paraméterek kiszámításához elegendő adatponttal rendelkeztek, az AUC 14,507–37,518 ng·h/ml között mozgott, ami 100–1000-szer alacsonyabb, mint a rákbetegségek fluoropirimidin-alapú terápiájának ajánlott AUC értéke. Ezért a helyi 5-fluorouracil-készítmények előny-kockázat profilja minden engedélyezett javallatban változatlan marad, és az 5-fluorouracillal helyileg kezelt betegeknél nincs szükség kezelés előtti DPD-vizsgálatra. A PRAC azonban úgy vélte, hogy e készítmények kísérőirataiban is szerepeltetni kell azt, hogy DPD-hiányban szenvedő betegeknél fennáll egy alacsony kockázat, és szisztémás expozíció esetén potenciálisan magasabb a kockázat.

A fluorouracil a flucitozin metabolitja. A DPD enzim kulcsfontosságú szerepet játszik a fluorouracil metabolizmusában és eliminációjában, és habár csak kis mennyiségű flucitozin metabolizálódik fluorouracillá, a DPD-hiány miatt a fluorouracil által kiváltott súlyos toxicitás kockázata nem zárható ki teljesen. Ennek alapján a PRAC úgy vélte, hogy a flucitozin nem alkalmazható ismert teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknél. Ezenkívül fontolóra lehet venni a DPD-aktivitás meghatározását, ha a gyógyszer toxicitása igazolódik vagy gyanítható. Gyógyszertoxicitás gyanúja esetén mérlegelni kell a kezelés leállítását. A PRAC azt javasolta, hogy erről az érintett egészségügyi szakembereket tájékoztatni kell DHPC útján. Mivel a gombás fertőzéseket gyorsan kell kezelni, a flucitozin megkezdésének késleltetése nem helyes, ezért nincs megkövetelve a kezelés előtti DPD-vizsgálat.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, az 5-fluorouracilt és rokon anyagokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a felülvizsgálat során benyújtott, a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) hiányával összefüggő toxicitás kockázatára, valamint a DPD-hiányban szenvedő betegek azonosítására jelenleg rendelkezésre álló, különböző szűrési módszerekre vonatkozó adatok összességét. Ezek az adatok magukban foglalták a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által írásban benyújtott válaszokat, az EudraVigilance adatainak az EMA általi elemzését, harmadik felek intézkedéseit, valamint az onkológiai tudományos tanácsadó csoporttal és az EMA farmakogenomikai munkacsoportjával folytatott konzultáció eredményét.

- A PRAC megerősítette azt a jelenlegi ismeretet, hogy a szisztémás alkalmazásra szolgáló 5-fluorouracil és a vele rokon anyagok DPD-hiányban szenvedő betegeknél való alkalmazása a toxicitás fokozott kockázatával jár.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az 5-fluorouracil (i.v.) és a vele rokon anyagok, a kapecitabin, a tegafur és a flucitozin előny-kockázat profilja negatív a teljes DPD-hiányos betegeknél, és megerősítette, hogy ezeknek a gyógyszereknek ellenjavallatnak kell lenniük az ismert teljes DPD-hiányos betegeknél. A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy a részleges DPD-hiányban szenvedő betegeket módosított kezdő dózissal kell kezelni.
- A fokozott toxicitás kockázatának minimalizálása érdekében a PRAC azt javasolta, hogy a kezelés megkezdése előtt végezzenek DPD-hiányra irányuló vizsgálatot. A PRAC úgy vélte, hogy jelenleg a genotipizálás, valamint a vér uracilszintjének mérésével végzett fenotipizálás a legmegfelelőbb módszer a DPD-hiányban szenvedő betegek azonosítására. Bár mindkét módszernek vannak korlátai, a PRAC egyetértett abban, hogy az 5-fluorouracilt (i.v.), a kapecitabint és a tegafurt tartalmazó készítmények kísérőiratainak információt kell szolgáltatniuk e két vizsgálati módszerről, valamint iránymutatást kell adniuk az alkalmazandó klinikai iránymutatások mérlegeléséhez.
- A flucitozinnal történő kezelést igénylő betegek esetében a PRAC úgy vélte, hogy a kezelés előtti DPD-vizsgálat nem lenne összeegyeztethető a szisztémás élesztőgombás és gombás fertőzések esetében szükséges azonnali kezelés szükségességével, és ezért egyetértett azzal, hogy a kezelés előtt nem kell a DPD-hiányra irányuló tesztelést végezni.
- Figyelembe véve az 5-fluorouracil helyi alkalmazást követő alacsony szisztémás elérhetőségét, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a helyi 5-fluorouracil készítmények előny-kockázat profilja minden engedélyezett javallatban változatlan marad, de a DPD-hiányban szenvedő betegeknél a szisztémás expozíció esetén jelentkező toxicitás kockázatára vonatkozó információkat be kell illeszteni a kísérőiratokba.
- A PRAC továbbá megállapodott az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásról (DHPC), valamint az annak terjesztésére vonatkozó határidőkről.

A fentiek alapján a Bizottság úgy ítéli meg, hogy az 5-fluorouracilt, illetve a vele rokon anyagokat, kapecitabint, tegafurt és flucitozint tartalmazó termékek előny-kockázat profilja kedvező marad, amennyiben a kísérőiratok elfogadott módosításait elvégzik.

Ezért a Bizottság az 5-fluorouracilt vagy vele rokon anyagokat, kapecitabint, flucitozint vagy tegafurt tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosítását javasolja.

A CHMP véleménye

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.