

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

5-fluorouracile (5-FU) è un analogo della pirimidina che inibisce in modo competitivo l'enzima timidilato sintasi (TS), determinando in tal modo una carenza di timina con conseguente inibizione della sintesi dell'acido desossiribonucleico (DNA) e citotossicità. Inibisce inoltre, in misura minore, la formazione di acido ribonucleico (RNA). Questi effetti sono più marcati in cellule in rapida crescita e possono comportare la morte cellulare.

La diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è il fattore limitante del catabolismo di 5-fluorouracile e svolge un ruolo fondamentale nei modelli di eliminazione di 5-fluorouracile (e delle sostanze correlate). Il trattamento dei pazienti affetti da carenza di DPD con fluorouracile o sostanze correlate può pertanto provocare una tossicità grave e fatale.

Sebbene la carenza di DPD sia un rischio noto per l'utilizzo dei suddetti prodotti e si raccomandi di effettuare test genetici per la carenza di DPD per i medicinali utilizzati nell'indicazione terapeutica oncologica, non è attualmente prescritto alcun controllo preliminare della carenza di DPD prima dell'inizio del trattamento.

Nel 2014, l'istituto oncologico nazionale (INCA) francese ha fondato e avviato il FUSAFE, un programma ospedaliero di ricerca clinica (PHRC) di 3 anni (2015-2017), coordinato dal gruppo francese di farmacologia clinica e oncologica (GPCO-Unicancer) e dalla rete francese di farmacogenetica (RNPGx). L'obiettivo del FUSAFE consisteva nell'elaborazione di raccomandazioni collegiali per consentire una prescrizione sicura di fluoropirimidina, sulla base di una rilevazione iniziale della carenza di DPD.

Nel 2018, l'INCA ha avviato un riesame approfondito di tutti i dati disponibili relativi alle prove iniziali volte all'individuazione di una carenza di DPD e, nel dicembre 2018, ha pubblicato una raccomandazione dettagliata sui metodi più appropriati per controllare la carenza di DPD, in considerazione delle attuali pratiche cliniche in oncologia.

Sulla base di tali raccomandazioni, l'Agenzia francese per i medicinali (ANSM) ha ritenuto che le informazioni sul prodotto relative a fluorouracile sistemico e ai rispettivi profarmaci (capecitabina e tegafur) non riflettessero gli attuali elementi di prova sui diversi test di screening per individuare la carenza di DPD e il 13 marzo 2019, la Francia ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE alla luce dei dati di farmacovigilanza, chiedendo al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) di valutare la necessità di intervenire a livello dell'UE in merito all'individuazione di pazienti affetti da carenza di DPD (in particolare mediante la genotipizzazione e/o la fenotipizzazione) nei pazienti trattati con fluorouracile sistemico e sostanze correlate con fluorouracile (capecitabina e tegafur) e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Dal momento che non è stato possibile escludere completamente il rischio di esposizione sistemica a 5-fluorouracile dopo la somministrazione della formulazione topica o dopo il metabolismo di flucitosina, nella riunione plenaria di marzo 2019 il PRAC ha inoltre deciso di estendere il campo di applicazione della procedura di deferimento al fine di includere i suddetti prodotti nel riesame.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 12 marzo 2020 che è stata quindi riesaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

5-fluorouracile per via parenterale e le sostanze correlate, quali capecitabina e tegafur, sono fluoropirimidine sistemiche ampiamente utilizzate in oncologia come colonna portante di un'ampia percentuale degli attuali regimi chemioterapici in un ampio spettro di tumori.

5-fluorouracile è inoltre disponibile sotto forma di formulazioni topiche per il trattamento di cheratosi attinica ipercheratosica lievemente palpabile e/o moderatamente spessa (grado I/II) nei pazienti adulti immunocompetenti, nonché per il trattamento di verruche (5-fluorouracile, soluzione allo 0,5 %) o per il trattamento di lesioni cutanee superficiali precancerose e maligne; cheratosi, tra cui le forme senili, attiniche e arsenicali; cheratoacantoma, malattia di Bowen e carcinoma basocellulare superficiale (5-FU, crema al 5 %).

Flucitosina (5-FC), un altro profarmaco di 5-fluorouracile, è specificamente indicato per gravi infezioni micotiche sistemiche con patogeni suscettibili.

La DPD è il principale enzima metabolizzante di 5-fluorouracile (80-85 % di eliminazione catabolica). La sua attività è soggetta a un'ampia variabilità, che si traduce in una possibile gamma di carenze enzimatiche comprendendo da una perdita parziale a una perdita completa dell'attività enzimatica. La carenza di DPD è in parte legata ai polimorfismi genetici del relativo gene *DPYD*, ma può anche avere altre cause. La prevalenza di carenza parziale e completa di DPD nell'intera popolazione varia da una causa all'altra ed è stata stimata di circa il 3 %—9 % e lo 0,01 %—0,3 %, rispettivamente.

Il trattamento dei pazienti affetti da carenza di DPD con 5-fluorouracile o con sostanze correlate può provocare effetti indesiderati gravi e potenzialmente letali, quali grave diarrea, stomatite, neutropenia e neurotossicità. La tossicità associata a fluoropirimidina nei pazienti affetti da carenza di DPD sembra essere in correlazione con l'attività di DPD con le tossicità più forti, spesso potenzialmente letali o persino fatali osservate in pazienti affetti da carenza completa di DPD. Di conseguenza, il PRAC ritiene che il rapporto rischi/benefici di 5-fluorouracile e delle sostanze correlate, capecitabina, tegafur e flucitosina, non sia favorevole nei pazienti affetti da carenza completa di DPD e che pertanto tali medicinali debbano essere controindicati in pazienti con nota carenza completa di DPD.

La situazione clinica in caso di perdita parziale dell'attività di DPD è meno chiara. Anche la carenza parziale di DPD è associata a un aumento del rischio di tossicità grave, ma in assenza di adeguati trattamenti alternativi i pazienti possono essere sottoposti al trattamento con cautela. Può essere presa in considerazione una riduzione della dose.

Al fine di valutare prima del trattamento i metodi di identificazione dei pazienti affetti da carenza parziale o completa di DPD e di attenuare il rischio di tossicità grave o potenzialmente letale, il PRAC ha preso in considerazione i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti interessati in relazione al rischio di tossicità associato alla carenza di diidropirimidina deidrogenasi (DPD) e ai diversi metodi di screening attualmente disponibili per identificare i pazienti affetti da carenza di DPD, nonché un'analisi dei dati di EudraVigilance fornita dall'EMA e interventi di terzi. Il PRAC ha inoltre tenuto conto dell'esito di un consulto con il gruppo consultivo scientifico oncologico e con il gruppo di lavoro di farmacogenomica dell'EMA.

L'identificazione di pazienti affetti da carenza completa e parziale di DPD può orientare la decisione riguardo a chi non deve essere trattato con fluoropirimidine e chi deve essere trattato con una dose ridotta, a causa del loro maggiore rischio di tossicità gravi o potenzialmente letali. La genotipizzazione e la fenotipizzazione sono considerati al momento i migliori metodi disponibili per l'identificazione dei pazienti affetti da carenza di DPD, ma entrambi i metodi presentano alcune limitazioni.

La genotipizzazione può individuare solo le carenze di DPD associate alle varianti del gene *DPYD* testate, sebbene sembri che anche altre varianti di *DPYD* rare o sconosciute, o fattori non genetici,

possano essere coinvolti in una riduzione dell'attività di DPD. Inoltre, il genotipo DPYD e l'attività di DPD sono solo moderatamente correlati. Un certo numero di pazienti con genotipo eterozigote DPYD ha mostrato di presentare una normale attività di DPD e, pertanto, potrebbe essere diagnosticato come falso positivo. Tuttavia, tra i metodi di screening di DPD disponibili, la genotipizzazione è la tecnica più semplice da eseguire, più solida e applicabile in modo migliore.

La fenotipizzazione di DPD può superare queste sfide misurando direttamente il substrato endogeno di DPD, uracile (U). Tuttavia, vi sono incertezze sui livelli di soglia inerenti a uracile che definiscono la carenza completa e parziale di DPD, in quanto non sono stati convalidati in modo prospettico. Mancano inoltre dati affidabili sulla sicurezza e sull'efficacia del dosaggio adattativo in seguito ai risultati delle prove di fenotipizzazione di DPD.

In assenza di dati che mettano a confronto i due metodi, il PRAC ha proposto che entrambi siano inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) quali possibili approcci per individuare pazienti affetti da carenza di DPD.

I test di pretrattamento per le mutazioni rare del gene DPYD possono individuare i pazienti affetti da carenza di DPD.

Le quattro varianti di DPYD c.1905+1G>A [denominato anche DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3 possono causare la totale assenza o riduzione dell'attività enzimatica di DPD. Altre varianti rare possono anche essere associate a un aumento del rischio di tossicità grave o potenzialmente letale. I pazienti con alcune varianti eterozigote di DPYD (comprese le varianti c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) presentano un maggiore rischio di tossicità grave se trattati con fluoropirimidine. È noto che alcune mutazioni omozigote ed eterozigote composte nel locus genico di DPYD (ad es. combinazioni delle quattro varianti con almeno un allele di c.1905+1G>A o c.1679T>G) causino l'assenza completa o quasi completa dell'attività enzimatica di DPD.

La frequenza del genotipo eterozigote c.1905+1G>A nel gene DPYD nei pazienti caucasici è di circa l'1 %, l'1,1 % per la variante c.2846A>T, il 2,6-6,3 % per la variante c.1236G>A/HapB3 e dallo 0,07 allo 0,1 % per la variante c.1679T>G. I dati sulla frequenza delle quattro varianti di DPYD in popolazioni diverse da quella caucasica sono limitati. Attualmente, le quattro varianti di DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) sono considerate virtualmente assenti nelle popolazioni africane (afroamericane) o asiatiche.

Tra i vari metodi di fenotipizzazione esaminati finora, la misurazione dei livelli di uracile nel sangue è stata riconosciuta come quella maggiormente utile a livello clinico. Per la caratterizzazione fenotipica della carenza di DPD, si raccomanda la misurazione dei livelli pre-terapeutici del substrato endogeno di DPD uracile (U) nel sangue. Le elevate concentrazioni di uracile pretrattamento sono associate a un aumento del rischio di tossicità. Nonostante le incertezze sulle soglie di uracile che definiscono una carenza completa e parziale di DPD, un livello di uracile nel sangue ≥ 16 ng/ml e < 150 ng/ml deve essere considerato indicativo di una carenza parziale di DPD e associato a un aumentato rischio di tossicità da fluoropirimidina. Un livello di uracile del sangue ≥ 150 ng/ml deve essere considerato indicativo di una completa carenza di DPD e associato a un rischio di tossicità da fluoropirimidina potenzialmente letale o fatale. Al fine di caratterizzare meglio i livelli di soglia per la carenza di DPD e il relativo aggiustamento ottimale della dose, occorrono ancora ulteriori ricerche.

In aggiunta ai test preventivi di DPD, una strategia raccomandata per ottimizzare la somministrazione di 5-fluorouracile consiste nel monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) dei livelli nel sangue di 5-fluorouracile. Per i pazienti trattati con 5-fluorouracile (ev), il TDM può pertanto costituire un valido metodo complementare ai metodi iniziali di rilevamento delle carenze di DPD, quali la fenotipizzazione o la genotipizzazione e prevalere sulla conoscenza limitata in termini di sicurezza e di efficacia di una

dose ridotta. La combinazione di fenotipizzazione o genotipizzazione iniziale e TDM può migliorare il rapporto rischi/benefici della terapia a base di 5-fluorouracile. Pertanto, le informazioni sul TDM vengono incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei prodotti contenenti 5-fluorouracile. Il TDM non è ritenuto utile per i pazienti trattati con capecitabina in quanto l'esposizione sistemica a capecitabina e ai metaboliti di capecitabina nel plasma non sembra essere sufficientemente predittive della sicurezza e dell'efficacia.

Le nuove raccomandazioni per i test pretrattamento di DPD si qualificano come un cambiamento importante della pratica attuale in relazione ai medicinali e devono essere rese note mediante comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) agli operatori interessati.

Il trattamento ottimale dei pazienti affetti da carenza parziale di DPD, nonché la metodologia dei test migliori per individuare i pazienti a maggiore rischio di tossicità grave rimangono incerti e occorre analizzarli ulteriormente. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le parti interessate, incluso il mondo accademico, sono invitati a svolgere ulteriori ricerche incentrate sulle attuali lacune e incertezze nelle conoscenze, inclusi a titolo esemplificativo, il metodo di test ottimale per identificare i pazienti a rischio di grave tossicità associata a DPD, la dose ottimale per i pazienti risultati positivi a carenza parziale di DPD, l'esito clinico in termini di efficacia (OS, PFS) e sicurezza (frequenza di $\geq$ tossicità di grado 3) in pazienti con carenza parziale di DPD, la robustezza dei valori di soglia massima (> 150 ng/ml) e minima (≤ 16 ng/ml) proposti per l'uracilemia al fine di distinguere i pazienti con attività di DPD normale, con carenza parziale di DPD e con carenza completa di DPD e l'attuazione della raccomandazione per eseguire uno screening dei pazienti ai fini della carenza di DPD e per utilizzare il TDM nei diversi Stati membri dell'UE.

A differenza dell'esposizione a fluoropirimidina in presenza di cancro, la disponibilità sistemica di 5-fluorouracile è generalmente molto bassa dopo l'applicazione topica. Nei pazienti trattati con formulazione di fluorouracile al 5 %, con concentrazioni plasmatiche misurabili di 5-fluorouracile e punti dati sufficienti per il calcolo dei parametri farmacocinetici, l'AUC variava da 14,507 a 37,518 ng·h/ml, ovvero 100-1 000 volte inferiore all'AUC raccomandata per la terapia a base di fluoropirimidina in presenza di cancro. Pertanto, il rapporto rischi/benefici della formulazione topica di 5-fluorouracile in tutte le indicazioni autorizzate rimane invariato e non è necessario il test per DPD pretrattamento per i pazienti trattati con 5-fluorouracile topico. Tuttavia, il PRAC ha ritenuto che nelle informazioni sul prodotto dei suddetti prodotti debbano essere fornite informazioni che riflettano il basso rischio per i pazienti affetti da carenza di DPD e un potenziale di rischio più elevato in caso di esposizione sistemica.

Fluorouracile è un metabolita di flucitosina. La DPD è un enzima chiave coinvolto nel metabolismo e nell'eliminazione di fluorouracile e, sebbene solo un'esigua quantità di flucitosina sia metabolizzata in fluorouracile, non può essere completamente escluso il rischio di tossicità gravi indotte da fluorouracile a causa della carenza di DPD. Per questo motivo, il PRAC ha ritenuto che non si debba ricorrere a flucitosina nei pazienti affetti da nota carenza completa di DPD. Inoltre, può essere presa in considerazione la determinazione dell'attività di DPD nei casi di confermata o sospetta tossicità farmacologica. In caso di sospetta tossicità farmacologica, occorre prendere in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento. Il PRAC ha raccomandato che tali informazioni siano comunicate agli operatori sanitari interessati mediante DHPC. Poiché le infezioni micotiche devono essere trattate rapidamente, non è opportuno un ritardo nell'avvio di flucitosina e, pertanto, non sono necessari test per DPD pretrattamento.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- Il PRAC ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, derivante dai dati di farmacovigilanza per medicinali contenenti 5-fluorouracile e sostanze correlate.
- Il PRAC ha esaminato la totalità dei dati presentati durante il presente riesame in relazione al rischio di tossicità associato alla carenza di diidropirimidina deidrogenasi (DPD) e ai diversi metodi di screening attualmente disponibili per identificare i pazienti affetti da carenza di DPD. Tali dati comprendevano le risposte inviate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto, un'analisi dei dati di EudraVigilance fornita dall'EMA, interventi di terzi, nonché l'esito del consulto con il gruppo consultivo scientifico oncologico e con il gruppo di lavoro di farmacogenomica dell'EMA.
- Il PRAC ha confermato la conoscenza attuale secondo cui l'impiego per uso sistemico di 5-fluorouracile e delle sostanze correlate nei pazienti affetti da carenza di DPD è associato a un aumento del rischio di tossicità.
- Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici di 5-fluorouracile (ev) e delle sostanze correlate, capecitabina, tegafur e flucitosina, è negativo nei pazienti affetti da carenza completa di DPD e ha confermato che tali medicinali devono essere controindicati nei pazienti affetti da nota carenza completa di DPD. Il PRAC è inoltre giunto alla conclusione che i pazienti affetti da carenza parziale di DPD devono essere trattati con una dose iniziale adattata.
- Per ridurre al minimo il rischio di una maggiore tossicità, il PRAC ha raccomandato che i test per la carenza di DPD siano effettuati prima dell'inizio del trattamento. Il PRAC ha preso in considerazione la genotipizzazione e la fenotipizzazione mediante valutazione dei test dei livelli ematici di uracile come i metodi attualmente più adeguati a identificare i pazienti affetti da carenza di DPD. Sebbene i due metodi abbiano dei limiti, il PRAC ha convenuto che le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) dei medicinali contenenti 5-fluorouracile (ev), capecitabina e tegafur devono fornire informazioni su queste due metodologie di prova unitamente a una guida che tenga conto degli orientamenti clinici applicabili.
- Per quanto riguarda i pazienti che necessitano di trattamento con flucitosina, il PRAC ha ritenuto che i test per DPD pretrattamento risulterebbero incompatibili con la necessità di un trattamento immediato necessario per le infezioni da lieviti e miceti sistemiche e ha pertanto convenuto che i test per la carenza di DPD pretrattamento non sono necessari.
- Tenendo conto della scarsa disponibilità sistemica di 5-fluorouracile dopo l'applicazione topica, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici della formulazione topica di 5-fluorouracile rimane invariato in tutte le indicazioni autorizzate, ma che nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) debbano essere inserite informazioni sul rischio di tossicità nei pazienti affetti da carenza di DPD in caso di esposizione sistemica.
- Il PRAC ha inoltre convenuto sulle comunicazioni dirette agli operatori sanitari (DHPC), unitamente alla tempistica di distribuzione.

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti 5-fluorouracile e sostanze correlate, capecitabina, tegafur e flucitosina, rimanga favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo).

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti 5-fluorouracile o sostanze correlate, capecitabina, flucitosina e tegafur.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.