

**Aneks II**  
**Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

5-fluorouracyl (5-FU) jest analogiem pirymidyny, który kompetycyjnie hamuje enzym – syntazę tymidylanową (TS) – wywołując w ten sposób niedobór tyminy i następcze zahamowanie syntezy kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) oraz powstanie działania cytotoksycznego. 5-FU także hamuje, choć w mniejszym stopniu, powstawanie kwasu rybonukleinowego (RNA). Działania takie są najsilniejsze w szybko rosnących komórkach i mogą prowadzić do śmierci komórki.

Działanie dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) jest ograniczającym szybkość etapem katabolizmu 5-fluorouracylu i pełni istotną funkcję w szlakach wydalania 5-FU (i podobnych substancji). Leczenie pacjentów z niedoborem DPD fluorouracylem lub podobnymi substancjami może więc powodować ciężkie, prowadzące do zgonu działania toksyczne.

Choć niedobór DPD jest znanym zagrożeniem związanym ze stosowaniem takich produktów, a w przypadku leków używanych we wskazaniach onkologicznych zaleca się wykonanie testów genetycznych w kierunku niedoboru DPD, to obecnie wstępne badania przesiewowe w kierunku takiego niedoboru nie są wymagane przed włączeniem leczenia.

W 2014 r. francuski instytut raka (INCA) ufundował i rozpoczął 3-letni program klinicznych badań naukowych w szpitalach (PHRC) FUSAFE (2015–2017), koordynowany przez francuską grupę ds. onkofarmakologii klinicznej (GPCO-Unicancer) i francuską sieć ds. farmakogenetyki (RNPGx). Celem programu FUSAFE było określenie kolejalnych zaleceń umożliwiających bezpieczne przepisywanie fluoropirymidyn na podstawie wykrywanego wstępnie niedoboru DPD.

W 2018 r. INCA rozpoczął szczegółową ocenę wszystkich dostępnych danych o wstępnych testach wykrywających niedobór DPD i w grudniu tego samego roku opublikował dokładne zalecenia dotyczące najważniejszych sposobów prowadzenia przesiewu w kierunku niedoboru DPD w świetle obecnie stosowanych w onkologii praktyk klinicznych.

Na podstawie tych zaleceń francuski urząd ds. leków (ANSM) uznał, że druki informacyjne dotyczące fluorouracylu stosowanego układowo i jego proleków (kapecytabiny i tegafuru) nie odzwierciedlają dostępnych obecnie danych dotyczących różnych testów przesiewowych wykrywających niedobór DPD, i 13 marca 2019 r. na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, przekazał sprawę, zwracając się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) o ocenę konieczności podjęcia na poziomie europejskim działań dotyczących wykrywania niedoboru DPD (zwłaszcza przez genotypowanie lub fenotypowanie) u pacjentów leczonych fluorouracylem stosowanym układowo i podobnymi do niego substancjami (kapecytabiną i tegafurem) oraz o wydanie zaleceń co do utrzymania, zmiany, zawieszenia albo cofnięcia właściwych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Ponieważ nie można całkowicie wykluczyć ryzyka ekspozycji ogólnoustrojowej na 5-fluorouracyl po miejscowym zastosowaniu postaci użytkowej albo na skutek metabolizmu flucytozyny, PRAC na swoim zgromadzeniu ogólnym w marcu 2019 r. zdecydował się rozszerzyć zakres procedury arbitrażowej o przegląd także tych produktów.

W dniu 12 marca 2020 r. PRAC przyjął zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC**

Podawany pozajelitowo 5-fluorouracyl i podobne substancje, takie jak kapecytabina i tegafur, to fluoropirymidyny układowe o szerokim zastosowaniu w onkologii jako podstawa licznych schematów chemioterapii wykorzystywanych obecnie w leczeniu wielu różnych nowotworów.

5-fluorouracyl jest też dostępny w postaciach użytkowych do stosowania miejscowego, przeznaczonych do leczenia lekko wyczuwalnych lub umiarkowanie grubych ognisk nadmiernego zrogowacenia w przypadku rógowacenia słonecznego (stopnia I/II) u dorosłych pacjentów immunokompetentnych, a także do leczenia brodawek (5-FU, roztwór 0,5%) albo powierzchniowych przednowotworowych i nowotworowych zmian skórnych, rógowaceń – w tym starczego, słonecznego i arsenowego, rógowiaka kolczystokomórkowego, choroby Bowena i powierzchniowego raka podstawnkomórkowego (5-FU, krem 5%).

Flucytozyna (5-FC), kolejny prolek 5-fluorouracylu, jest szczególnie wskazana w leczeniu ciężkich układowych zakażeń grzybiczych z udziałem wrażliwych patogenów.

DPD to główny enzym metabolizujący 5-fluorouracyl (80–85% klirensu katabolicznego). Aktywność tego enzymu jest wysoce zmienna, co może skutkować występowaniem niedoborów enzymatycznych – od częściowej do całkowitej utraty aktywności enzymu. Niedobór DPD jest częściowo powiązany z polimorfizmem genu DPYD kodującego ten enzym, ale może mieć też inne przyczyny. Częstość występowania częściowego i całkowitego niedoboru DPD w całej populacji jest różna w zależności od źródeł – oszacowano, że wynosi odpowiednio około 3–9% i 0,01–0,3%.

Leczenie pacjentów z niedoborem DPD 5-fluorouracylem lub podobnymi substancjami może powodować ciężkie, zagrażające życiu działania niepożądane, np. ciężką biegunkę, zapalenie jamy ustnej, neutropenię i neurotoksyczność. Nasilenie działań toksycznych fluoropirymidyn u pacjentów z niedoborem DPD wydaje się skorelowane z aktywnością DPD – najsilniejsze, często zagrażające życiu albo nawet prowadzące do zgonu działania toksyczne obserwowano u pacjentów z całkowitym niedoborem DPD. PRAC uważa zatem, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku podawanego pozajelitowo 5-fluorouracylu i podobnych substancji – kapecytabiny, tegafuru i flucytozyny – jest niekorzystny u pacjentów z całkowitym niedoborem DPD. W związku z tym te produkty lecznicze powinny być przeciwwskazane u pacjentów z potwierdzonym całkowitym niedoborem DPD.

Sytuacja kliniczna w przypadku częściowej utraty aktywności DPD jest mniej oczywista. Częściowy niedobór DPD także wiąże się ze wzrostem ryzyka ciężkich działań toksycznych, ale jeśli brakuje odpowiednich innych terapii, pacjenci mogą być ostrożnie leczeni. Można też rozważyć zmniejszenie dawki.

W celu oceny sposobów identyfikacji pacjentów z częściowym albo całkowitym niedoborem DPD przed rozpoczęciem leczenia i ograniczenia ryzyka ciężkich lub zagrażających życiu działań toksycznych PRAC uwzględnił dane przedstawione w czasie procedury arbitrażowej przez podmioty odpowiedzialne za przedmiotowe produkty w związku z ryzykiem działań toksycznych na skutek niedoboru DPD i w związku z różnymi metodami przesiewowymi dostępnymi obecnie w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem DPD, a także uwzględnił analizę danych z bazy Eudravigilance, przeprowadzoną przez EMA, oraz interwencje stron trzecich. PRAC wziął również pod uwagę wynik konsultacji z naukową grupą doradczą ds. onkologii i grupą roboczą EMA ds. farmakogenomiki.

Od identyfikacji pacjentów z całkowitym i częściowym niedoborem DPD może zależeć decyzja co do niestosowania u niektórych z nich leczenia fluoropirymidynami i zastosowania zmniejszonej dawki ze względu na podwyższone ryzyko ciężkich lub zagrażających życiu działań toksycznych. Genotypowanie i fenotypowanie są uznawane za dotychczas najlepsze sposoby identyfikacji pacjentów z niedoborem DPD, ale mają pewne ograniczenia.

W genotypowaniu można zidentyfikować wyłącznie niedobory DPD związane z testowanymi wariantami DPYD, choć wydaje się, że za spadek aktywności DPD mogą odpowiadać też inne, rzadkie albo nieznanne warianty DPYD lub czynniki pozagenetyczne. Ponadto związek między genotypem DPYD a aktywnością DPD jest jedynie umiarkowany. U wielu pacjentów z heterozygotycznym genotypem DPYD występowała prawidłowa aktywność DPD, co może prowadzić do uzyskania fałszywie dodatniej

diagnozy. Jednak spośród dostępnych metod przesiewowych dotyczących DPD genotypowanie jest najłatwiejszą do przeprowadzenia, najbardziej niezawodną i najlepiej wdrożoną techniką.

Można sprostac opisany wyzwaniami zwiazanym z fenotypowaniem DPD przez bezposrednie oznaczanie endogennego substratu DPD, czyli uracylu (U). Nie ma jednak pewnosci co do wartosci progowych stężenia uracylu, rozgraniczajacych calkowity i czesciowy niedobor DPD, poniewaz nie prowadzono w tym zakresie walidacji prospektywnej. Ponadto nie sa dostepne solidne dane o bezpieczenstwie stosowania ani skutecznosci adaptatywnego dozowania dawki po uzyskaniu wyniku fenotypowania DPD.

Ze wzgledu na brak danych porownujacych wspomniane dwa sposoby PRAC zaproponowal, by w ChPL ujac je oba – jako mozliwe podejscia pozwalajace identyfikowac pacjentow z niedoborem DPD.

Testowanie pacjentow przed leczeniem pod katem rzadkich mutacji genu DPYD moze zidentyfikowac osoby z niedoborem DPD.

Cztery warianty DPYD, tj. c.1905+1G>A (nazywany tez DPYD\*2A), c.1679T>G (DPYD\*13), c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3, moga powodowac calkowity brak albo spadek aktywnosci enzymatycznej DPD. Ze wzroczonym ryzykiem częzkich lub zagrazajacych zyciu dzialan toksycznych moga byc tez związane inne, rzadkie warianty genu. U pacjentow z pewnymi heterozygotycznymi wariantami DPYD (w tym wariantami c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) wystepuje wzroczzone ryzyko częzkich dzialan toksycznych po zastosowaniu leczenia fluoropirymidynami. Wiadomo, ze pewne mutacje homozygotyczne i zlozone heterozygotyczne w locus genu DPYD (np. kombinacje czterech wariantow z co najmniej jednym allelem c.1905+1G>A lub c.1679T>G) powoduja calkowity albo prawie calkowity brak aktywnosci enzymatycznej DPD.

Czestosc występowania heterozygotycznego genotypu c.1905+1G>A genu DPYD u pacjentow rasy bialej wynosi okolo 1%; w przypadku c.2846A>T – 1,1%, c.1236G>A/HapB3 – 2,6–6,3%, c.1679T>G – 0,07–0,1%. Dane dotyczace czestosci występowania czterech wariantow DPYD w populacjach innych niz pacjenci rasy bialej sa ograniczone. Obecnie uznaje sie, ze cztery warianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) praktycznie nie występuja w populacjach pacjentow o pochodzeniu afrykanskim (afroamerykanskim) ani azjatyckim.

Spośród kilku analizowanych do tej pory sposobow fenotypowania oznaczanie stężenia uracylu we krwi jest najbardziej uzyteczne klinicznie. W celu charakteryzacji fenotypowej niedoboru DPD zaleca sie oznaczenie stęzen endogennego substratu DPD, uracylu, we krwi przed podaniem leczenia.

Podwyzszone stęzenia uracylu przed rozpoczęciem leczenia wiąza sie ze wzroczonym ryzykiem dzialan toksycznych. Pomimo watpliwosci co do wartosci progowych stęzenia uracylu, rozgraniczajacych calkowity i czesciowy niedobor DPD, stęzenie uracylu we krwi wynoszace  $\geq 16$  ng/ml i  $< 150$  ng/ml nalezy uznac za wskazujace na czesciowy niedobor DPD i związane ze wzroczonym ryzykiem dzialan toksycznych fluoropirymidyny. Stęzenie uracylu we krwi wynoszace  $\geq 150$  ng/ml nalezy uznac za wskazujace na calkowity niedobor DPD i związane z ryzykiem dzialan toksycznych fluoropirymidyny, ktore zagrazaja zyciu albo prowadza do zgonu. W celu lepszego okreslenia stęzen progowych dotyczacych niedoboru DPD i zwiazanego z tym optymalnego dostosowywania dawki konieczne sa dalsze badania naukowe.

Poza wstepnym oznaczaniem DPD zalecana strategią pozwalajaca zoptymalizowac dawkowanie 5-fluorouracylu jest terapia monitorowana (TDM) stężeniem 5-FU we krwi. W przypadku pacjentow leczonych 5-fluorouracylem (i.v.) TDM moze wiec stanowic wartosciowa metode uzupełniajaca sposoby wstepnego wykrywania niedoboru DPD, takie jak fenotypowanie lub genotypowanie, i moze pozwolic pokonac problemy wynikajace z ograniczonej wiedzy na temat bezpieczenstwa stosowania i skutecznosci zmniejszonej dawki. Polaczenie wstepnego fenotypowania lub genotypowania z TDM moze poprawic stosunek korzyści do ryzyka w przypadku terapii bazujacych na 5-fluorouracylu. Dlatego w

Charakterystyce Produktów Leczniczych (ChPL) zawierających 5-fluorouracyl (i.v.) zawarto informacje o TDM. TDM nie jest jednak uznawana za użyteczną w przypadku pacjentów leczonych kapecytabiną, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na kapecytabinę i jej metabolity w osoczu jest złym czynnikiem predykcyjnym bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Nowe zalecenia co do wykonywania testów DPD przed leczeniem stanowią istotną zmianę obecnych sposobów postępowania w zakresie produktów leczniczych i powinny zostać przekazane odpowiednim pracownikom opieki zdrowotnej w bezpośrednim piśmie (DHPC).

Optymalny sposób leczenia pacjentów z częściowym niedoborem DPD, a także najlepsza metodologia testowania, pozwalająca zidentyfikować pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkich działań toksycznych, nie są jednoznacznie ustalone i powinny być dalej badane. Zachęca się podmioty odpowiedzialne i inne zainteresowane podmioty, w tym środowisko akademickie, do prowadzenia dalszych badań, skupiających się na obecnych brakach i niepewnej wiedzy, obejmujących niewyłącznie optymalne sposoby testowania w celu identyfikacji pacjentów narażonych na ciężkie działania toksyczne związane z DPD, optymalne dawkowanie u pacjentów z dodatnim wynikiem w kierunku częściowego niedoboru DPD, wyniki kliniczne w zakresie skuteczności (OS, PFS) i bezpieczeństwa stosowania (częstość występowania działań toksycznych  $\geq 3$  stopnia) u pacjentów z częściowym niedoborem DPD, wiarygodność proponowanej górnej ( $>150$  ng/ml) i dolnej ( $\leq 16$  ng/ml) wartości progowych stężenia uracylu, pozwalających rozróżnić pacjentów z prawidłową aktywnością DPD oraz pacjentów z częściowym i całkowitym niedoborem DPD, a także wdrażanie zaleceń dotyczących przeprowadzania u pacjentów badań przesiewowych pod kątem niedoboru DPD i stosowania TDM w różnych państwach członkowskich UE.

W odróżnieniu od ekspozycji na fluoropirymidynę w przypadku nowotworów dostępność układowa 5-fluorouracylu po zastosowaniu miejscowym jest zwykle bardzo niska. U pacjentów leczonych postacią użytkową zawierającą 5% fluorouracylu, u których stężenia w osoczu były mierzalne i dostępne były punkty danych wystarczające do obliczenia parametrów farmakokinetycznych, wartość AUC wahała się od 14,507 do 37,518 ng·h/ml, czyli była 100–1000 razy mniejsza od zalecanej wartości AUC w przypadku stosowania terapii na bazie fluoropirymidyny w leczeniu nowotworów. Dlatego stosunek korzyści do ryzyka w przypadku postaci użytkowych 5-fluorouracylu do stosowania miejscowego pozostaje niezmienny we wszystkich wskazaniach, a u pacjentów leczonych 5-FU stosowanym miejscowo nie jest wymagane testowanie w kierunku DPD przed rozpoczęciem leczenia. PRAC uznał jednak, że w drukach informacyjnych tych produktów należy zawrzeć odpowiednie informacje o niskim ryzyku u pacjentów z niedoborem DPD i potencjalnie wyższym ryzyku w przypadku ekspozycji ogólnoustrojowej.

Fluorouracyl jest metabolitem flucytozyny. DPD to kluczowy enzym uczestniczący w metabolizmie i eliminacji fluorouracylu, a choć jedynie niewielka ilość flucytozyny jest metabolizowana do fluorouracylu, to nie można całkowicie wykluczyć ryzyka ciężkich działań toksycznych indukowanych przez fluorouracyl ze względu na niedobór DPD. Z tego powodu PRAC uznał, że flucytozyny nie należy stosować u pacjentów z potwierdzonym całkowitym niedoborem DPD. Ponadto w przypadku potwierdzenia lub podejrzenia toksycznych działań leku można rozważyć oznaczenie aktywności DPD. W przypadku podejrzenia toksycznych działań leku należy też rozważyć przerwanie leczenia. PRAC zaleca przekazanie tej informacji odpowiednim pracownikom opieki zdrowotnej w DHPC. Ponieważ zakażenia grzybicze należy leczyć szybko, opóźnienie włączenia flucytozyny nie jest właściwe – z tego względu nie wymaga się testów w kierunku DPD przed leczeniem.

## Powody zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wszczęcie względem produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl i podobne substancje procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.
- W przeglądzie PRAC uwzględnił całość przedstawionych danych dotyczących ryzyka działań toksycznych na skutek niedoboru DPD, a także dotyczących różnych metod przesiewowych dostępnych obecnie w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem DPD. Dane te obejmowały przekazane na piśmie odpowiedzi podmiotów odpowiedzialnych, dokonaną przez EMA analizę danych z bazy Eudragilance, interwencje stron trzecich, a także wynik konsultacji z naukową grupą doradczą ds. onkologii i grupą roboczą EMA ds. farmakogenomiki.
- PRAC potwierdził obowiązujące założenie, że stosowanie układowe 5-fluorouracylu i podobnych substancji u pacjentów z niedoborem DPD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań toksycznych.
- PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku podawanego pozajelitowo 5-fluorouracylu i podobnych substancji – kapecytabiny, tegafuru i flucytozyny – jest negatywny u pacjentów z całkowitym niedoborem DPD. W związku z tym Komitet potwierdził, że te produkty lecznicze powinny być przeciwwskazane u pacjentów z potwierdzonym całkowitym niedoborem DPD. Stwierdził też, że pacjentów z częściowym niedoborem DPD należy leczyć z dostosowaniem dawki początkowej.
- W celu zmniejszenia ryzyka nasilenia działań toksycznych PRAC zalecił przeprowadzanie testów w kierunku niedoboru DPD przed włączeniem leczenia. Określił, że genotypowanie i fenotypowanie przez oznaczenie stężenia uracylu we krwi są obecnie najlepszymi sposobami identyfikacji pacjentów z niedoborem DPD. Choć obie te metody mają swoje ograniczenia, PRAC zgodził się, że w drukach informacyjnych produktów zawierających 5-fluorouracyl (i.v.), kapecytabinę i tegafur powinny znaleźć się informacje o tych dwóch sposobach testowania, a także wskazówki zachęcające do rozważenia obowiązujących wytycznych klinicznych.
- W przypadku pacjentów wymagających leczenia flucytozyną PRAC uznał, że wykonywanie testów w kierunku DPD przed leczeniem nie będzie zgodne z koniecznością szybkiego rozpoczęcia leczenia układowych zakażeń spowodowanych przez drożdżaki i grzyby, i dlatego przyznał, że testy w kierunku niedoboru DPD przed leczeniem nie są wymagane.
- Uwzględniwszy niską dostępność układową 5-fluorouracylu po zastosowaniu miejscowym, PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku postaci użytkowych 5-FU do stosowania miejscowego pozostaje niezmienny we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, ale w drukach informacyjnych tych produktów należy zawrzeć informację o ryzyku działań toksycznych u pacjentów z niedoborem DPD po ekspozycji ogólnoustrojowej.
- PRAC ustalił też treść bezpośredniego pisma do pracowników opieki zdrowotnej i terminy jego przesłania.

W świetle powyższego Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających 5-fluorouracyl i podobne substancje – kapecytabinę, tegafur i flucytozynę – pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian w drukach informacyjnych.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl albo podobne substancje – kapecytabinę, tegafur i flucytozynę.

### **Opinia CHMP**

CHMP po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw  
wydanego zalecenia.