

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O 5-fluorouracilo (5-FU) é um análogo da pirimidina que inibe competitivamente a enzima timidilato sintetase (TS), criando assim uma deficiência de timina e resultando na inibição da síntese do ácido desoxirribonucleico (ADN) e citotoxicidade. Também inibe, em menor grau, a formação do ácido ribonucleico (ARN). Estes efeitos são mais acentuados nas células em rápido crescimento e podem conduzir à morte celular.

A dihidropirimidina desidrogenase (DPD) é a etapa limitante da velocidade de catabolismo do 5-fluorouracilo e desempenha um papel fulcral nos padrões de eliminação do 5-fluorouracilo (e substâncias relacionadas). Por conseguinte, o tratamento de doentes com deficiência de DPD com fluorouracilo ou substâncias relacionadas pode provocar uma toxicidade grave e fatal.

Embora a deficiência de DPD seja um risco conhecido da utilização destes medicamentos e seja recomendada a realização de testes genéticos para detetar a deficiência de DPD para medicamentos utilizados em indicações oncológicas, atualmente não é obrigatório um rastreio prévio para a deficiência de DPD antes do início do tratamento.

Em 2014, o Instituto Francês do Cancro (INCA) fundou e iniciou um programa de investigação clínica hospitalar de 3 anos, o FUSAFAE (2015-2017), coordenado pelo Grupo Francês de Farmacologia Clínica Oncológica (GPCO-Unicancer) e pela Rede Francesa de Farmacogenética (RNPGx). O objetivo do FUSAFAE era elaborar recomendações colegiais para permitir uma prescrição segura de fluoropirimidinas, com base na deteção prévia de uma deficiência de DPD.

Em 2018, o INCA iniciou uma análise aprofundada de todos os dados disponíveis relacionados com os testes prévios para detetar uma deficiência de DPD e, em dezembro de 2018, publicou uma recomendação pormenorizada sobre os métodos mais adequados para rastrear a deficiência de DPD, tendo em conta as atuais práticas clínicas em oncologia.

Com base nestas recomendações, a agência de medicamentos francesa (ANSM) considerou que a informação do medicamento fluorouracilo sistémico e dos seus pró-fármacos (capecitabina e tegafur) não reflete os dados atuais relativos aos diferentes testes de rastreio para detetar a deficiência de DPD e, em 13 de março de 2019, a França iniciou uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, solicitando ao PRAC que avaliasse a necessidade de tomar medidas ao nível da UE no que se refere à deteção da deficiência de DPD (especialmente através de genotipagem e/ou fenotipagem) em doentes tratados com fluorouracilo sistémico e substâncias relacionadas com o fluorouracilo (capecitabina e tegafur) e emitisse uma recomendação sobre a manutenção, alteração, suspensão ou revogação das autorizações de introdução no mercado pertinentes.

Uma vez que o risco de exposição sistémica ao 5-fluorouracilo após a administração da formulação tópica ou após o metabolismo da flucitosina não podia ser completamente excluído, o PRAC acordou ainda, na sua reunião plenária de março de 2019, alargar o âmbito do procedimento de consulta a fim de incluir estes medicamentos na análise.

O PRAC adotou uma recomendação, em 12 de março de 2020, que foi em seguida analisada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O 5-fluorouracilo parentélico e as substâncias relacionadas, como a capecitabina e o tegafur, são fluoropirimidinas sistémicas amplamente utilizadas em oncologia como base de uma grande parte dos regimes de quimioterapia atuais para tratar um vasto espetro de cancros.

O 5-fluorouracilo também está disponível em formulações tópicas para o tratamento de queratose actínica hiperqueratótica ligeiramente palpável e/ou moderadamente espessa (grau I/II) em doentes adultos imunocompetentes, bem como para o tratamento de verrugas (5-fluorouracilo, solução a 0,5 %), ou de lesões cutâneas pré-malignas e malignas superficiais, queratoses, incluindo formas senis, actínicas e arsénicas, queratoacantoma, doença de Bowen e carcinoma superficial de células basais (5-FU, creme a 5 %).

A flucitosina (5-FC), outro pró-fármaco do 5-fluorouracilo, é especificamente indicada para infecções fúngicas sistémicas graves com agentes patogénicos suscetíveis.

A DPD é a principal enzima metabolizante do 5-fluorouracilo (80-85 % da depuração catabólica). A sua atividade está sujeita a uma grande variabilidade, resultando num conjunto de deficiências enzimáticas possíveis, que variam desde a perda parcial à perda completa da atividade enzimática. A deficiência de DPD está parcialmente associada a polimorfismos genéticos no seu gene DPYD, mas pode também ter outras causas. A prevalência da deficiência parcial e completa de DPD em toda a população varia consoante as diferentes fontes, tendo sido estimada em cerca de 3 %-9 % e 0,01 %-0,3 %, respetivamente.

O tratamento de doentes com deficiência de DPD com 5-fluorouracilo ou substâncias relacionadas pode resultar em efeitos secundários graves e potencialmente fatais, tais como diarreia grave, estomatite, neutropenia e neurotoxicidade. A toxicidade associada às fluoropirimidinas em doentes com deficiência de DPD parece estar correlacionada com a atividade da DPD sendo as toxicidades mais fortes, muitas vezes com risco de vida ou até fatais, observadas em doentes com deficiência completa de DPD. Por conseguinte, o PRAC considera que a relação risco-benefício do 5-fluorouracilo parentérico e das substâncias relacionadas capecitabina, tegafur e flucitosina não é favorável em doentes com deficiência completa de DPD e, portanto, estes medicamentos devem ser contraindicados em doentes com uma deficiência completa de DPD conhecida.

A situação clínica em caso de perda parcial da atividade da DPD é menos clara. A deficiência parcial de DPD está também associada a um risco acrescido de toxicidade grave, mas na ausência de um tratamento alternativo adequado, os doentes podem ser tratados com precaução. Poderá ser considerada uma redução da dose.

Para avaliar os métodos para identificar os doentes com deficiência parcial ou completa de DPD antes do tratamento e para atenuar o risco de toxicidade grave ou potencialmente fatal, o PRAC considerou os dados apresentados durante a consulta pelos titulares da autorização de introdução no mercado dos medicamentos em causa em relação ao risco de toxicidade associado à deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD) e aos diferentes métodos de rastreio atualmente disponíveis para identificar os doentes com deficiência de DPD, bem como uma análise dos dados do EudraVigilance da EMA e de intervenções de terceiros. O PRAC também levou em consideração o resultado de uma consulta com o grupo consultivo científico de Oncologia e o grupo de trabalho de Farmacogenómica da EMA.

A identificação dos doentes com deficiência completa e parcial de DPD pode orientar a decisão sobre quem não deve ser tratado com fluoropirimidinas e quem deve ser tratado com uma dose reduzida, devido ao seu risco acrescido de toxicidade grave ou potencialmente fatal. A genotipagem e a fenotipagem são, até à data, consideradas os melhores métodos disponíveis para a identificação dos doentes com deficiências de DPD, mas ambos os métodos apresentam algumas limitações.

A genotipagem só permite identificar as deficiências de DPD associadas às variantes do DPYD testadas, embora se afigure que outras variantes do DPYD raras ou desconhecidas, ou fatores não genéticos, também possam estar envolvidos na redução da atividade da DPD. Além disso, o genótipo DPYD e a atividade da DPD estão apenas moderadamente correlacionados. Foi demonstrado que vários doentes com genótipo DPYD heterozigótico apresentam uma atividade normal da DPD e, por conseguinte,

podem ser diagnosticados como falsos positivos. No entanto, entre os métodos de rastreio de DPD disponíveis, a genotipagem é a técnica mais fácil de executar, mais robusta e mais bem implementada.

A fenotipagem de DPD pode superar estes desafios através da medição direta do substrato endógeno da DPD, o uracilo (U). No entanto, existem incertezas quanto aos valores-limite de uracilo que definem a deficiência completa e parcial de DPD, pois estes não foram validados prospectivamente. Além disso, faltam dados sólidos sobre a segurança e a eficácia de dosagem adaptativa após os resultados de um teste de fenotipagem de DPD.

Na ausência de dados que comparem os dois métodos, o PRAC propôs que ambos fossem incluídos no RCM como abordagens possíveis para identificar os doentes com deficiência de DPD.

Os testes para mutações raras do gene DPYD antes do tratamento podem identificar doentes com deficiência de DPD.

As quatro variantes do DPYD c.1905+1G>A [também conhecidas como DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846a>T e c.1236G>A/HapB3 podem causar a redução ou ausência completa da atividade enzimática da DPD. Outras variantes raras podem também estar associadas a um risco acrescido de toxicidade grave ou potencialmente fatal. Os doentes com determinadas variantes heterozigóticas do DPYD (incluindo variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) apresentam um risco acrescido de toxicidade grave quando tratados com fluoropirimidinas. Sabe-se que certas mutações homozigóticas e heterozigóticas compostas no lócus do gene DPYD (por exemplo, combinações das quatro variantes com, pelo menos, um alelo de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) causam a ausência completa ou quase completa da atividade enzimática da DPD.

A frequência do genótipo heterozigótico c.1905+1G>A no gene DPYD em doentes caucasianos é de cerca de 1 %, 1,1 % para c.2846A>T, 2,6-6,3 % para as variantes c.1236G>A/HapB3 e 0,07 a 0,1 % para c.1679T>G. Os dados sobre a frequência das quatro variantes do DPYD noutras populações não caucasianas são limitados. Atualmente, as quatro variantes do DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T e c.1236G>A/HapB3) são consideradas praticamente ausentes nas populações de origem africana (afro-americana) ou asiática.

Entre os vários métodos de fenotipagem investigados até à data, a medição dos níveis de uracilo no sangue foi identificada como o método com maior utilidade clínica. Para a caracterização fenotípica da deficiência de DPD, recomenda-se a medição dos níveis do substrato endógeno de DPD, o uracilo (U), no sangue antes do tratamento. Concentrações elevadas de uracilo antes do tratamento estão associadas a um risco acrescido de toxicidade. Apesar das incertezas sobre os valores-limite de uracilo que definem uma deficiência completa e parcial de DPD, níveis de uracilo no sangue \geq 16 ng/ml e $<$ 150 ng/ml devem ser considerados indicativos de uma deficiência parcial de DPD e associados a um risco acrescido de toxicidade das fluoropirimidinas. Um nível de uracilo no sangue \geq 150 ng/ml deve ser considerado indicativo de deficiência completa de DPD e associado a um risco de toxicidade das fluoropirimidinas potencialmente fatal ou fatal. Ainda é necessária mais investigação para caracterizar melhor os valores-limite para a deficiência de DPD e o ajuste ideal da dose correspondente.

Além do teste preventivo de DPD, a monitorização terapêutica do fármaco (*therapeutic drug monitoring*, TDM) dos níveis de 5-fluorouracilo no sangue é uma estratégia recomendada para otimizar a dosagem de 5-fluorouracilo. No caso dos doentes tratados com 5-fluorouracilo (IV), a TDM pode, por conseguinte, constituir um método complementar valioso para os métodos de deteção prévia de deficiência de DPD, tais como a fenotipagem ou a genotipagem, e ultrapassar as limitações do conhecimento sobre a segurança e eficácia de uma dose reduzida. A combinação de fenotipagem ou genotipagem prévia com a TDM pode melhorar a relação risco-benefício da terapêutica à base de 5-fluorouracilo. Por conseguinte, são incluídas informações sobre a TDM no RCM dos medicamentos que

contém 5-fluorouracilo (IV). A TDM não é considerada útil para os doentes tratados com capecitabina, pois a exposição sistémica à capecitabina e aos metabolitos da capecitabina no plasma parece ser pouco preeditiva da segurança e eficácia.

As novas recomendações para os testes de DPD antes do tratamento são consideradas uma alteração importante da prática atual em relação aos medicamentos e devem ser comunicadas aos profissionais de saúde relevantes através de comunicação direta.

O tratamento ideal dos doentes com deficiência parcial de DPD, bem como a melhor metodologia de teste para identificar os doentes em risco acrescido de toxicidade grave, permanece incerto e deve ser explorado de forma mais aprofundada. Os titulares das AIM e outras partes interessadas relevantes, incluindo o meio académico, são incentivados a realizar mais investigação centrada nas atuais lacunas e incertezas de conhecimento, incluindo nomeadamente o método de teste ideal para identificar os doentes em risco de toxicidade grave associada à DPD, a dose ideal para doentes com teste positivo para deficiência parcial de DPD, o resultado clínico em termos de eficácia (OS, PFS) e a segurança (frequência de toxicidade de grau ≥ 3) em doentes com deficiência parcial de DPD, a robustez dos valores-limite propostos mais elevados (>150 ng/ml) e mais baixos (≤ 16 ng/ml) para a uracilemia para discriminar doentes com atividade normal, deficiência parcial e deficiência completa de DPD, e a implementação da recomendação para rastrear doentes com deficiência de DPD e de utilizar TDM nos diferentes Estados-Membros da UE.

Ao contrário da exposição às fluoropirimidinas no cancro, a disponibilidade sistémica do 5-fluorouracilo é geralmente muito baixa após a aplicação tópica. Nos doentes tratados com a formulação de fluorouracilo a 5 %, com concentrações plasmáticas mensuráveis de 5-fluorouracilo e dados pontuais suficientes para o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos, a AUC variou de 14,507 a 37,518 ng-h/ml, ou seja, 100-1000 vezes abaixo da AUC recomendada para a terapêutica oncológica à base de fluoropirimidinas. Por conseguinte, a relação risco-benefício das formulações de 5-fluorouracilo tópico em todas as indicações autorizadas permanece inalterada e não é necessário o teste de DPD antes do tratamento para os doentes tratados com 5-fluorouracilo tópico. No entanto, o PRAC considerou que, para estes medicamentos, a informação do medicamento deve conter informações que possam refletir o baixo risco para os doentes com deficiência de DPD e o risco potencialmente mais elevado em caso de exposição sistémica.

O fluorouracilo é um metabolito da flucitosina. A DPD é uma enzima essencial envolvida no metabolismo e na eliminação do fluorouracilo e, embora apenas uma pequena quantidade de flucitosina seja metabolizada em fluorouracilo, o risco de toxicidade grave induzida por fluorouracilo devido à deficiência de DPD não pode ser completamente excluído. Nessa base, o PRAC considerou que a flucitosina não deve ser utilizada em doentes com uma deficiência completa de DPD conhecida. Além disso, pode ser considerada a determinação da atividade da DPD quando se confirmar ou se suspeitar da toxicidade do medicamento. Em caso de suspeita de toxicidade do fármaco, deve ser ponderada a interrupção do tratamento. O PRAC recomendou que esta informação seja comunicada aos profissionais de saúde relevantes através de comunicação direta. Uma vez que as infecções fúngicas devem ser tratadas rapidamente, não é adequado atrasar o início do tratamento com flucitosina e, por conseguinte, não é necessário efetuar um teste de DPD antes do tratamento.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativo aos medicamentos contendo 5-fluorouracilo e substâncias associadas.

- O PRAC considerou a totalidade dos dados apresentados durante esta revisão em relação ao risco de toxicidade associado à deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD) e aos diferentes métodos de rastreio atualmente disponíveis para identificar os doentes com deficiência de DPD. Estes dados incluíram as respostas apresentadas por escrito pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, uma análise dos dados do EudraVigilance da EMA, intervenções de terceiros, bem como o resultado da consulta com o grupo consultivo científico de Oncologia e com o grupo de trabalho de Farmacogenómica da EMA.
- O PRAC confirmou os conhecimentos atuais de que a utilização de 5-fluorouracilo para uso sistémico e de substâncias relacionadas em doentes com deficiência de DPD está associada a um maior risco de toxicidade.
- O PRAC concluiu que a relação risco-benefício do 5-fluorouracilo (IV) e das substâncias relacionadas capecitabina, tegafur e flucitosina é negativa em doentes com deficiência completa de DPD, e confirmou que estes medicamentos devem ser contraindicados em doentes com uma deficiência completa de DPD conhecida. O PRAC também concluiu que os doentes com deficiência parcial de DPD devem ser tratados com uma dose inicial ajustada.
- Para minimizar o risco de toxicidade acrescida, o PRAC recomendou que o teste de deficiência de DPD seja efetuado antes do início do tratamento. O PRAC considerou os testes de genotipagem e a fenotipagem através da avaliação dos níveis de uracilo no sangue como sendo atualmente os métodos mais adequados para identificar os doentes com deficiência de DPD. Embora ambos os métodos tenham limitações, o PRAC concordou que a informação dos medicamentos contendo 5-fluorouracilo (IV), capecitabina e tegafur deve fornecer informações sobre estas duas metodologias de teste, juntamente com uma recomendação para considerar as orientações clínicas aplicáveis.
- Para os doentes que necessitam de tratamento com flucitosina, o PRAC considerou que o teste de DPD antes do tratamento não seria compatível com a necessidade de tratamento imediato exigido para as infecções fúngicas sistémicas e, por conseguinte, concordou que não é necessário efetuar testes antes do tratamento para deteção da deficiência de DPD.
- Tendo em conta a baixa disponibilidade sistémica do 5-fluorouracilo após a aplicação tópica, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício das formulações tópicas de 5-fluorouracilo se mantém inalterada em todas as indicações autorizadas, mas que as informações sobre o risco de toxicidade em doentes com deficiência de DPD em caso de exposição sistémica devem ser introduzidas na informação do medicamento.
- O PRAC também aprovou comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (DHPC), assim como os calendários para a sua distribuição.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação risco-benefício do 5-fluorouracilo e das substâncias relacionadas capecitabina, flucitosina e tegafur permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Consequentemente, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm 5-fluorouracilo ou substâncias relacionadas capecitabina, flucitosina e tegafur.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.