

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

5-fluóruracil (5-FU) je analóg pyrimidínu, ktorý kompetitívne inhibuje enzým tymidylát syntázu (TS), v dôsledku čoho dochádza k nedostatku tymínu, čo vedie k inhibícii syntézy deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) a cytotoxicite. V menšej miere bráni aj tvorbe ribonukleovej kyseliny (RNA). Tieto účinky sú najvýraznejšie v rýchlo rastúcich bunkách a môžu viesť k bunkovej smrti.

Dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD) je krok obmedzujúci mieru katabolizmu 5-fluóruracilu a zohráva kľúčovú úlohu v eliminačných schémach 5-fluóruracilu (a príbuzných látok). Liečba pacientov s nedostatkom DPD fluóruracilom alebo príbuznými látkami preto môže viesť k závažnej a smrteľnej toxicite.

Hoci nedostatok DPD predstavuje známe riziko, pokiaľ ide o používanie týchto liekov, a pri nedostatku DPD sa odporúča genetické testovanie na lieky používané v onkologických indikáciách, pred začatím liečby nie je stanovený žiadny predbežný skrining na nedostatok DPD.

Francúzsky inštitút pre rakovinu (INCA) v roku 2014 založil a spustil 3-ročný nemocničný program klinického výskumu (PHRC) FUSAFE (2015 – 2017), ktorý koordinujú Francúzska skupina pre klinickú onkofarmakológiu (GPCO – Unicancer) a Francúzska sieť pre farmakogenetiku (RNPGx). Cieľom programu FUSAFE bolo vypracovať kolegiálne odporúčania, aby sa umožnilo bezpečné predpisovanie fluórpyrimidínov na základe predbežného zistenia nedostatku DPD.

V roku 2018 inicioval inštitút INCA podrobné preskúmanie všetkých dostupných údajov týkajúcich sa predbežného testovania s cieľom zistiť nedostatok DPD, a v decembri 2018 uverejnil podrobné odporúčanie týkajúce sa najvhodnejších metód na dôkladné vyšetrenie nedostatku DPD vzhľadom na súčasné klinické postupy v oblasti onkológie.

Francúzska lieková agentúra (ANSM) na základe týchto odporúčaní usúdila, že informácie o lieku pre systémový fluóruracil a jeho prekursor (kapecitabín a tegafur) neodzrkadľujú súčasné dôkazy o rôznych skriningových testoch na zistenie nedostatku DPD a 13. marca 2019 Francúzsko iniciovalo predloženie podnetu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, ktoré vyplýva z údajov o dohľade nad liekmi, a požiadalo výbor PRAC, aby posúdil potrebu prijatia opatrení na úrovni EÚ, pokiaľ ide o identifikáciu pacientov s nedostatkom DPD (najmä prostredníctvom genotypizácie a/alebo fenotypizácie) v prípade pacientov liečených pomocou systémového fluóruracilu a látok príbuzných fluóruracilu (kapecitabín a tegafur), a aby vydal odporúčanie, či sa príslušné povolenia na uvedenie na trh majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Vzhľadom na to, že riziko systémovej expozície 5-fluóruracilu po lokálnom podaní prípravku alebo potom, ako nebolo možné úplne vylúčiť metabolizmus flucytosínu, výbor PRAC počas svojho plenárneho zasadnutia v marci 2019 ďalej schválil rozšírenie rozsahu postupu pri predložení podnetu na zahrnutie týchto liekov do preskúmania.

Výbor PRAC prijal 12. marca 2020 odporúčanie, ktoré následne posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Parenterálny 5-fluóruracil a príbuzné látky ako kapecitabín a tegafur sú systémové fluórpyrimidíny, ktoré sa bežne používajú v onkológii ako základ pre vysoký percentuálny podiel súčasných chemoterapeutických režimov v širokom spektre druhov rakoviny.

5-fluóruracil je dostupný aj ako prípravok na lokálnu liečbu slabo hmatateľnej a/alebo stredne hrubej hyperkeratotickéj aktinickej keratózy (stupeň I/II) u imunokompetentných dospelých pacientov, ako aj na liečbu bradavíc (5-fluóruracil, 0,5 % roztok) alebo na liečbu povrchových premalígnych a malígnych

kožných lézií; keratóz vrátane senilných, aktinických a arzenických foriem, keratoakantómu, Bowenovho ochorenia a povrchového bazocelulárneho karcinómu (5-FU, 5 % krém).

Flucytozín (5-FC), ďalší prekurzor 5-fluóruracilu, je osobitne indikovaný v prípade závažných systémových hubových infekcií s citlivými patogénmi.

DPD je hlavný metabolizujúci enzým 5-fluóruracilu (80 – 85 % katabolického klírensu). Jeho aktivita podlieha veľkej variabilite, čo má za následok možnú sériu nedostatkov enzymatickej aktivity, ktorá siaha od čiastočnej až po úplnú stratu enzymatickej aktivity. Nedostatok DPD je čiastočne spojený s genetickým polymorfizmom v jeho géne DPYD, ale môže mať aj iné príčiny. Prevalencia čiastočného a úplného nedostatku DPD v celej populácii sa medzi jednotlivými zdrojmi líši a odhaduje sa približne na 3 % – 9 % a 0,01 % – 0,3 %.

Liečba pacientov s nedostatkom DPD 5-fluóruracilom alebo príbuznými látkami môže viesť k závažným a život ohrozujúcim vedľajším účinkom, ako sú ťažká hnačka, stomatitída, neutropénia a neurotoxická. Zdá sa, že toxicita spojená s fluórpyrimidínom u pacientov s nedostatkom DPD koreluje s aktivitou DPD pri najsilnejších, často život ohrozujúcich alebo dokonca smrteľných toxicitách pozorovaných u pacientov s úplným nedostatkom DPD. Výbor PRAC sa preto domnieva, že pomer prínosu a rizika parenterálneho 5-fluóruracilu a príbuzných látok kapecitabín, tegafur a flucytozín nie je priaznivý u pacientov s úplným nedostatkom DPD, a preto majú byť tieto lieky kontraindikované u pacientov so známym úplným nedostatkom DPD.

Klinická situácia v prípade čiastočnej straty aktivity DPD je menej jasná. Čiastočný nedostatok DPD je spojený aj so zvýšeným rizikom závažnej toxicity, ale ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba, pacienti sa môžu opatrne liečiť. Môže sa zvážiť zníženie dávky.

S cieľom vyhodnotiť metódy na identifikáciu pacientov s čiastočným alebo úplným nedostatkom DPD pred liečbou a zmierniť riziko závažných alebo život ohrozujúcich toxicít výbor PRAC vzal do úvahy údaje, ktoré počas predloženia podnetu predložili držiteľia povolenia na uvedenie príslušných liekov na trh v súvislosti s rizikom toxicity spojenej s nedostatkom dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD) a s rôznymi metódami skríningu, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii na identifikáciu pacientov s nedostatkom DPD, ako aj analýzu údajov v databáze EudraVigilance agentúrou EMA a intervencie tretích strán. Výbor PRAC vzal do úvahy aj výsledok konzultácie s vedeckou poradnou skupinou pre onkológiu a pracovnou skupinou agentúry EMA pre farmakogenomiku.

Identifikácia pacientov s úplným a čiastočným nedostatkom DPD môže riadiť rozhodnutie o tom, kto by nemal byť liečený fluórpyrimidínmi a kto by mal byť liečený zníženou dávkou z dôvodu zvýšeného rizika závažných alebo život ohrozujúcich toxicít. Genotypizácia a fenotypizácia sa doteraz považujú za najlepšie dostupné metódy na identifikáciu pacientov s nedostatkom DPD, ale obe metódy majú určité obmedzenia.

Genotypizácia môže identifikovať len tie nedostatky DPD, ktoré súvisia s testovanými variantmi DPYD, hoci sa zdá, že na zníženej aktivite DPD by sa mohli podieľať aj iné zriedkavé alebo neznáme varianty DPYD alebo negenetické faktory. Okrem toho, genotyp DPYD a aktivita DPD spolu iba mierne súvisia. U niektorých pacientov s heterozygotným genotypom DPYD sa preukázalo, že vykazujú bežnú aktivitu DPD, a teda môžu byť diagnostikovaní ako falošne pozitívni. Spomedzi dostupných metód skríningu DPD je genotypizácia najjednoduchšia, najrozsiahlnejšia a najlepšie realizovateľná technika.

Fenotypizácia DPD môže prekonať tieto problémy prostredníctvom priameho merania endogénneho substrátu pre DPD, uracilu (U). Existujú však nejasnosti, pokiaľ ide o hraničné hodnoty uracilu, ktoré vymedzujú úplný a čiastočný nedostatok DPD, keďže neboli vopred validované. Okrem toho chýbajú spoľahlivé údaje o bezpečnosti aj účinnosti adaptívneho dávkovania na základe výsledkov testovania fenotypizácie DPD.

Vzhľadom na to, že neboli predložené údaje porovnávajúce obe metódy, výbor PRAC navrhol, aby sa obidve metódy zahrnuli do súhrnu charakteristických vlastností lieku ako možné prístupy k identifikácii pacientov s nedostatkom DPD.

Testy na zriedkavé mutácie génu DPYD pred liečbou dokážu identifikovať pacientov s nedostatkom DPD.

Štyri varianty DPYD c.1905 + 1G>A [známe aj ako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3 môžu spôsobiť úplnú absenciu alebo zníženie enzymatickej aktivity DPD. Iné zriedkavé varianty môžu byť spojené aj so zvýšeným rizikom závažnej alebo život ohrozujúcej toxicity. U pacientov s určitými heterozygotnými variantmi DPYD (vrátane variantov c.1905 + 1G>A, c.1679T>G, C.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) je pri liečbe fluórpyrimidínmi zvýšené riziko závažnej toxicity. Je známe, že určité homozygotné a zložené heterozygotné mutácie v génovom lokuse DPYD (napr. kombinácie štyroch variantov s aspoň jednou alelou c.1905 + 1G>A alebo c.1679T>G) spôsobujú úplnú alebo takmer úplnú absenciu enzymatickej aktivity DPD.

Frekvencia heterozygotného genotypu c.1905 + 1G > v géne DPYD u pacientov bielej rasy je približne 1 %, 1,1 % pre c.2846A > T, 2,6 – 6,3 % pre varianty c.1236G > A/HapB3 a 0,07 až 0,1 % pre c.1679T > G. Údaje o frekvencii štyroch variantov DPYD u iných populácií ako belochov sú obmedzené. V súčasnosti sa štyri varianty DPYD (c.1905 + 1G>A, c.1679T>G, C.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) považujú za prakticky neexistujúce v populáciách afrického (afro-amerického) alebo ázijského pôvodu.

Zistilo sa, že medzi doteraz skúmanými niekoľkými metódami fenotypizácie bolo ako klinicky najužitočnejšie určené meranie hladiny uracilu v krvi. Na fenotypovú charakterizáciu nedostatku DPD sa odporúča meranie hladín endogénneho substrátu pre DPD, uracilu (U), v krvi pred liečbou. Zvýšené koncentrácie uracilu pred liečbou sú spojené so zvýšeným rizikom toxicity. Napriek neistote, pokiaľ ide o prahové hodnoty uracilu, ktoré definujú úplný a čiastočný nedostatok DPD, hladina uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml by sa mala považovať za indíciu čiastočného nedostatku DPD, ktorý je spojený so zvýšeným rizikom toxicity fluoropyrimidínu. Hladina uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml by sa mala považovať za indíciu úplného nedostatku DPD, ktorý je spojený s rizikom život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity fluórpyrimidínu. S cieľom lepšie charakterizovať hraničné hodnoty nedostatku DPD a súvisiace optimálne úpravy dávok je stále potrebný ďalší výskum.

Okrem preemptívneho testovania DPD je terapeutické sledovanie hladiny lieku 5-fluóruracilu v krvi odporúčanou stratégiou na optimalizáciu dávkovania 5-fluóruracilu. V prípade pacientov liečených 5-fluóruracilom (i.v.) môže preto terapeutické sledovanie lieku predstavovať cennú doplňujúcu metódu k metódam predbežného zisťovania nedostatku DPD, ako sú fenotypizácia alebo genotypizácia, a prekonanie obmedzených znalostí o bezpečnosti a účinnosti zníženej dávky. Kombinácia predbežnej fenotypizácie alebo genotypizácie s terapeutickým sledovaním lieku môže zlepšiť pomer prínosu a rizika liečby založenej na 5-fluóruracile. Informácie o terapeutickom sledovaní lieku sú preto zahrnuté do súhrnu charakteristických vlastností liekov obsahujúcich 5-fluóruracil (i.v.). Terapeutické sledovanie lieku sa nepovažuje za užitočné pre pacientov liečených kapecitabínom, pretože systémová expozícia kapecitabínu a metabolitom kapecitabínu v plazme sa javí ako nedostatočne prediktívna pre bezpečnosť a účinnosť.

Nové odporúčania na testovanie DPD pred liečbou sa považujú za dôležitú zmenu súčasnej praxe vo vzťahu k liekom a majú byť oznámené príslušným zdravotníckym pracovníkom prostredníctvom DHPC.

Optimálna liečba pacientov s čiastočným nedostatkom DPD, ako aj najlepšia metodika testovania na identifikáciu pacientov so zvýšeným rizikom závažnej toxicity sú naďalej neisté a je potrebné ich ďalej skúmať. Držitelia povolenia na uvedenie na trh a iné príslušné zainteresované strany vrátane akademickej obce sa vyzývajú, aby vykonali ďalší výskum zameraný na súčasné nedostatky a neistoty, pokiaľ ide o znalosti, vrátane, nie však výlučne, optimálnej testovacej metódy na identifikovanie

pacientov ohrozených závažnou toxicitou súvisiacou s DPD, optimálnej dávky pre pacientov, ktorí boli pozitívne testovaní na čiastočný nedostatok DPD, klinických výsledkov z hľadiska účinnosti (OS, PFS) a bezpečnosti (frekvencia toxicity $\geq$ stupňa 3) u pacientov s čiastočným nedostatkom DPD, spoľahlivosti navrhovanej hornej (> 150 ng/ml) a dolnej (≤ 16 ng/ml) hraničnej hodnoty pre uracilémiu s cieľom rozlíšiť pacientov s normálnou aktivitou DPD, čiastočným nedostatkom DPD a úplným nedostatkom DPD, a vykonávania odporúčania na zisťovanie nedostatku DPD u pacientov, a aby sa v jednotlivých členských štátoch EÚ používalo terapeutické sledovanie lieku.

Na rozdiel od expozície fluóropyrimidínu pri rakovine je systémová dostupnosť 5-fluóruracilu po lokálnej aplikácii zvyčajne veľmi nízka. V prípade 5 % pacientov liečených prípravkom fluóruracilu s merateľnými koncentraciami 5-fluóruracilu v plazme a dostatočnými údajovými bodmi na výpočet farmakokinetických parametrov sa AUC pohybovala v rozmedzí od 14,507 do 37,518 ng-h/ml, čo je 100 – 1 000-krát pod odporúčanou hodnotou AUC pre liečbu rakoviny založenú na fluóropyrimidíne. Z tohto dôvodu zostáva pomer prínosu a rizika vo všetkých povolených indikáciách lokálnych prípravkov 5-fluóruracilu nezmenený a pre pacientov lokálne liečených 5-fluóruracilom nie je potrebné testovanie na DPD pred liečbou. Výbor PRAC však usúdil, že informácie o týchto liekoch majú byť uvedené v informáciách o lieku s cieľom zohľadniť nízke riziko pre pacientov s nedostatkom DPD a potenciálne vyššie riziko v prípade systémovej expozície.

Fluóruracil je metabolit flucytozínu. DPD je kľúčový enzým, ktorý sa podieľa na metabolizme a odstránení fluóruracilu, a hoci sa na fluóruracil metabolizuje len malé množstvo flucytozínu, nie je možné úplne vylúčiť riziko vzniku závažných toxicít indukovanej fluóruracilom v dôsledku nedostatku DPD. Na tomto základe výbor PRAC usúdil, že flucytozín sa nemá používať u pacientov so známym úplným nedostatkom DPD. Okrem toho sa môže zväžiť určenie aktivity DPD, ak je potvrdená alebo predpokladaná toxicita lieku. V prípade podozrenia na toxicitu lieku by sa malo uvažovať o zastavení liečby. Výbor PRAC odporučil, aby sa tieto informácie oznámili príslušným zdravotníckym pracovníkom prostredníctvom DHPC. Vzhľadom na to, že hubové infekcie sa majú rýchlo liečiť, odklad začatia podávania flucytozínu nie je vhodný, a preto sa nevyžaduje testovanie DPD pred liečbou.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov o dohľade nad liekmi pre lieky obsahujúce 5-fluóruracil a príbuzné látky,
- výbor PRAC vzal na vedomie celkové údaje predložené počas tohto preskúmania v súvislosti s rizikom toxicity spojeným s nedostatkom dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD) a s rôznymi metódami skríningu, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii na identifikáciu pacientov s nedostatkom DPD. Tieto údaje zahŕňali odpovede predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh v písomnej forme, analýzu údajov v databáze EudraVigilance agentúrou EMA, intervencie tretích strán, ako aj výsledok konzultácie s vedeckou poradnou skupinou pre onkológiu a pracovnou skupinou agentúry EMA pre farmakogenomiku,
- výbor PRAC potvrdil súčasné poznatky o tom, že používanie 5-fluóruracilu na systémove použitie a príbuzných látok u pacientov s nedostatkom DPD súvisí so zvýšeným rizikom toxicity,
- výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika 5-fluóruracilu (i.v.) a príbuzných látok kapecitabínu, tegafuru a flucytozínu je negatívny u pacientov s úplným nedostatkom DPD a potvrdil, že tieto lieky majú byť kontraindikované u pacientov so známym úplným nedostatkom

DPD. Výbor PRAC tiež dospel k záveru, že pacienti s čiastočným nedostatkom DPD by sa mali liečiť upravenou počiatočnou dávkou,

- s cieľom minimalizovať riziko zvýšenej toxicity výbor PRAC odporučil, aby sa testovanie nedostatku DPD uskutočnilo pred začatím liečby. Výbor PRAC považoval genotypizáciu a fenotypizáciu na základe hodnotenia testov hladiny uracilu v krvi za metódy, ktoré sú v súčasnosti najvhodnejšie na identifikáciu pacientov s nedostatkom DPD. Hoci obe metódy majú obmedzenia, výbor PRAC súhlasil s tým, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce 5-fluóruracil (i.v.), kapecitabín a tegafur majú poskytovať informácie o týchto dvoch metódach testovania spolu s usmernením na zváženie platných klinických usmernení,
- pokiaľ ide o pacientov, ktorí potrebujú liečbu flucytozínom, výbor PRAC usúdil, že testovanie DPD pred liečbou by nebolo zlučiteľné s potrebou okamžitej liečby potrebnej pre systémové kvasinkové a hubové infekcie, a preto súhlasil s tým, že testovanie nedostatku DPD pred liečbou nie je potrebné,
- vzhľadom na nízku systémovú dostupnosť 5-fluóruracilu po lokálnej aplikácii výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lokálne prípravky 5-fluóruracilu zostáva vo všetkých povolených indikáciách nezmenený, ale v informáciách o lieku majú byť uvedené informácie o riziku toxicity u pacientov s nedostatkom DPD v prípade systémovej expozície,
- výbor PRAC okrem toho schválil priamu komunikáciu so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) spolu s lehotami na jej distribúciu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich 5-fluóruracil a príbuzné látky kapecitabín, tegafur a flucytozín zostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.

Výbor preto odporučil zmenu v podmienkach povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce 5-fluóruracil alebo príbuzné látky kapecitabín, flucytozín a tegafur.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.