

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Z nově dostupných výsledků dvou neklinických studií vyplynulo, že fenspirid může indukovat inhibici proudu v koncovém hERG kanálu *in vitro* a zvýšit korigované intervaly QT (QTc) v izolovaném a perfundovaném srdci morčete. Vypočtená bezpečnostní rozpětí mezi koncentrací inhibice hERG a účinnou terapeutickou plazmatickou koncentrací byla pod nejnižší přijatelnou mezí navrženou v literatuře pro podávání u lidí. Příslušný francouzský orgán (ANSM) usoudil, že tyto výsledky společně s údaji o farmakovigilanci podporují riziko prodloužení intervalu QTc u těchto pacientů. Vzhledem k tomu, že fenspirid je indikován k léčbě benigních symptomů, a s ohledem na závažnost rizika nepředvídatelného prodloužení intervalu QT vedoucího k proarytmickému potenciálu u člověka, dospěl orgán ANSM k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fenspirid při léčbě symptomů souvisejících s bronchopulmonálními onemocněními již není příznivý, a pozastavil registraci těchto přípravků.

Proto dne 8. února 2019 zahájil příslušný francouzský orgán (ANSM) na základě farmakovigilančních údajů postup Unie pro naléhavé záležitosti podle článku 107i směrnice 2001/83/ES a požádal výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících fenspirid a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Výbor PRAC přijal dne 16. května 2019 doporučení, jež bylo poté v souladu s čl. 107k směrnice 2001/83/ES posouzeno skupinou CMDh.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Léčivé přípravky obsahující fenspirid jsou registrovány na vnitrostátní úrovni pro léčbu symptomů (např. kašel a expektorace) souvisejících s bronchopulmonálními onemocněními.

Výbor PRAC zvážil veškeré údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci, které obdržel od zúčastněných stran a které poskytla agentura EMA. Jednalo se o výsledky výše uvedené vyžádané neklinické studie (Aptuit), dvou dalších neklinických studií a hlášení po uvedení přípravku na trh, jakož i výsledky zveřejněných studií účinnosti.

Ve studii Aptuit bylo prokázáno, že fenspirid při supraterapeutických dávkách blokuje kanály hERG *in vitro* v heterologním expresním systému při hodnotě IC_{50} 15,14 μ m. Existuje možnost, že hodnota IC_{50} je nadhodnocena (tj. experimenty byly provedeny při pokojové teplotě, neznámá vnější koncentrace K^+ v prostředí, bez perfuze buněk dimethylsulfoxidem před přidáním fenspiridu do dimethylsulfoxidu, přesto byl vliv dimethylsulfoxidu odečten) a že fenspirid by mohl být účinnějším blokátorem kanálů hERG, než se prokázalo *in vitro*. Vypočtená bezpečnostní rozpětí mezi dosaženou hodnotou hERG IC_{50} a účinnou terapeutickou koncentrací v plazmě pro fenspirid byla pod nejnižším přijatelným bezpečnostním rozpětím navrženým v literatuře (mezi 6 a 26, v závislosti na podávané lékové formě / dávce a na schématu podávání). Také tato velmi nízká rozpětí mohla být nadhodnocena (tj. nebyly stanoveny plazmatické koncentrace odpovídající maximálním denním dávkám, není jasné, zda analýza byla provedena v ustáleném stavu plazmatických koncentrací). Navíc nebyly pro fenspirid prokázány žádné ochranné účinky týkající se spouštění arytmii torsade de pointes (blokádá Nav1.5 a srdečních Ca^{2+} kanálů L-typu).

V nedávné studii *ex vivo* na izolovaných srdcích morčat bylo také prokázáno, že blokádá hERG vyvolaná fenspiridem se může promítnout do prodloužení intervalu QT v podobném rozsahu koncentrací, jaké bylo pozorováno ve studii hERG. Zaznamenané prodloužení může být v této studii podceněno v důsledku nezbytného korekčního vzorce intervalu QT pozorovaných augmentací intervalu QTc závislých na dávce s ohledem na použitou metodu. Navíc nebyl pozorován žádný účinek fenspiridu na PR nebo QRS komplex na EKG, což naznačuje, že fenspirid nemá významný vliv na jiné srdeční kanály a žádný kompenzační účinek blokády hERG *in vivo*. Na modelu srdce morčete nebylo

prodloužení intervalu QT/QTc doprovázeno žádnými příhodami arytmie ani kontrakce při žádné zkoumané koncentraci.

V modelech *in silico* způsobil fenspirid prodloužení intervalu QT a „časné následné depolarizace“ (spouštěči arytmie) ve specifických modelech kardiovaskulárních onemocnění.

Pokud jde o klinické údaje, byly v analýze případů hlášených po uvedení přípravku na trh uvedeny důkazy podporující příčinnou souvislost mezi výskytem prodloužení intervalu QT / arytmie torsade de pointes u pacientů, většinou s rizikovými faktory těchto příhod a léčbou léčivými přípravky obsahujícími fenspirid. Ve významném počtu případů byly navíc zaznamenány nespécifikované stavy synkopy, ztráty vědomí, tachykardie a palpitace, které mohou být (mimo jiné) příznaky a symptomy arytmie torsade de pointes. Je třeba poznamenat, že v těchto případech je běžná nedostatečná EKG diagnostika, což vyvolává značnou nejistotu ohledně skutečného výskytu arytmie torsade de pointes.

Na základě neklinických zkoušek akceptovaných náhradních markerů arytmie torsade de pointes, tj. blokády proudu v koncovém hERG kanálu a prodloužení intervalu QT/QTc, a spontánních hlášení potvrzených případů arytmie torsade de pointes, prodloužení intervalu QT a komorové fibrilace/arytmie po uvedení přípravku na trh, se při použití fenspiridu riziko prodloužení intervalu QT, proarytmický potenciál a související riziko arytmie torsade de pointes považují za potvrzené.

Vzhledem k závažnosti arytmie torsade de pointes, která může způsobit úmrtí, by bylo nezbytné provést u každého jednotlivého pacienta před zahájením léčby fenspiridem důkladnou analýzu rizik. Některé rizikové faktory arytmie torsade de pointes, jako je například vrozený syndrom dlouhého intervalu QT, se však obvykle neprojeví a jsou nepředvídatelné. Kromě toho není v klinické praxi provedení EKG nebo měření hladin draslíku či hořčíku považováno při vyšetření před léčbou u léčivého přípravku, který se používá výhradně k léčbě benigních symptomů obecně nezávažných stavů, za přiměřené ani vhodné. Výbor PRAC dále uvedl, že vzhledem k nízkému bezpečnostnímu rozpětí vypočtenému u dávek pod terapeuticky účinnou dávkou by snížení dávky neumožnilo snížit riziko na přijatelnou úroveň.

Závěrem lze říci, že nebylo možné nalézt žádná proveditelná a účinná opatření, která by toto riziko minimalizovala na přijatelnou úroveň. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že riziko prodloužení intervalu QT, proarytmického potenciálu a souvisejícího rizika arytmie torsade de pointes převyšuje přínosy fenspiridu v jeho schválené indikaci (schválených indikacích). Výbor PRAC uvedl, že k tomuto závěru dospěl i držitel rozhodnutí o registraci původního přípravku.

Výbor PRAC usoudil, že vzhledem k dostupným údajům by získání dalších důkazů formou důkladné klinické studie ICH E14 intervalu QT/QTc nebylo odůvodněné a neumožnilo by identifikovat definovanou populaci pacientů, u níž by přínosy mohly převážit rizika.

Kromě toho výbor PRAC nedokázal stanovit podmínku (podmínky), při jejichž splnění by byl u těchto přípravků u definované populace pacientů prokázán příznivý poměr přínosů a rizik. Výbor PRAC proto doporučil registraci léčivých přípravků obsahujících fenspirid zrušit.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující fenspirid (viz příloha I).
- Výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje o léčivých přípravcích obsahujících fenspirid z hlediska rizika prodloužení intervalu QT. Tyto údaje zahrnovaly výsledky neklinických studií a kazuistik po uvedení přípravku na trh, jakož i zveřejněné studie účinnosti předložené držiteli rozhodnutí o registraci a zúčastněnými stranami a poskytnuté agenturou EMA.

- Výbor PRAC usoudil, že použití fenspiridu je spojeno s rizikem prodloužení intervalu QT, a proto má proarytmický potenciál a představuje riziko arytmie torsade de pointes. Prodloužení intervalu QT a arytmie torsade de pointes jsou nepředvídatelné a potenciálně život ohrožující stavy, které představují hlavní bezpečnostní riziko, zejména s ohledem na benigní symptomy, k jejichž léčbě se používají léčivé přípravky obsahující fenspirid.
- Vzhledem k tomu, že tyto léčivé přípravky se používají pouze k léčbě benigních symptomů, dospěl výbor PRAC k názoru, že neexistují žádná proveditelná a přiměřená opatření, která by účinně umožnila identifikovat pacienty s rizikovými faktory pro prodloužení intervalu QT a arytmií torsade de pointes, a že proto v klinické praxi nemohou být provedena žádná související opatření k minimalizaci rizik. Nebylo zjištěno žádné jiné vhodné opatření, které by snížilo riziko prodloužení intervalu QT na přijatelnou úroveň.
- Kromě toho výbor PRAC nedokázal stanovit podmínku (podmínky), při jejichž splnění by byl u těchto přípravků u definované populace pacientů prokázán příznivý poměr přínosů a rizik.

Výbor se tudíž domnívá, že poměr přínosů a rizik u přípravků obsahujících fenspirid již není příznivý.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje registraci léčivých přípravků obsahujících fenspirid zrušit.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Skupina CMDh posoudila argumenty předložené písemně jedním z držitelů rozhodnutí o registraci (společností Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) a dospěla k závěru, že výbor PRAC již všechny příslušné skutečnosti zvážil. Závěry výboru PRAC tedy nejsou dotčeny.

V důsledku toho se skupina CMDh domnívá, že poměr přínosů a rizik u přípravků obsahujících fenspirid již není příznivý. Skupina CMDh proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje registraci léčivých přípravků obsahujících fenspirid zrušit.