

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Resultater fra to ikke-kliniske studier, der er blevet tilgængelige for nylig, viser, at fenspirid kan medføre hæmning af hERG-*tail current in vitro* og øge de korrigerede QT (QTc)-intervaller hos isolerede og perfunderede marsvinhjerter. De beregnede sikkerhedsmargener mellem hERG-hæmningskoncentrationen og den effektive terapeutiske plasmakoncentration var under den lavest acceptable margen, som er beskrevet i litteraturen for administration til mennesker. Den franske kompetente myndighed (ANSM) fandt, at disse resultater sammenholdt med data for lægemiddelovervågning indikerer en risiko for forlængelse af QTc-intervallet hos disse patienter. I betragtning af, at fenspirid er indiceret til behandling af godartede symptomer og alvoren af risikoen for uforudsigelig QT-forlængelse, der kan føre til pro-arytmisk potentiale hos mennesker, konkluderede ANSM, at benefit/risk-forholdet for fenspirid-holdige lægemidler ikke længere er gunstigt ved behandling af symptomer relateret til bronkopulmonale sygdomme, og suspendede markedsføringstilladelserne for disse lægemidler.

På baggrund af lægemiddelovervågningsdata indledte den franske kompetente myndighed (ANSM) derfor den 8. februar 2019 en hastende EU-indbringelsesprocedure i henhold til artikel 107i i direktiv nr. 2001/83/EF og bad PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for fenspirid-holdige lægemidler og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC vedtog den 16. maj 2019 en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Fenspirid-holdige lægemidler er godkendt nationalt til behandling af symptomer (f.eks. hoste og ekspektoration), der er relateret til bronkopulmonale sygdomme.

PRAC gennemgik alle de data, som var blevet fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelser, interessenterne og EMA. Det omfattede resultaterne af den førnævnte påkrævede ikke-kliniske undersøgelse (Aptuit), to andre ikke-kliniske studier og tilfælde, der er indberettet efter markedsføring samt offentliggjorte effektstudier.

Det blev i Aptuit-studiet påvist, at fenspirid hæmmer hERG-kanaler ved supratherapeutiske doser *in vitro* i et heterologt ekspressionssystem med en IC₅₀-værdi på 15,14 µM. Det er muligt, at IC₅₀-værdien er overvurderet (dvs. forsøg er udført ved stuetemperatur, den eksterne kalium-koncentration i miljøet er ikke kendt, ingen DMSO-celleperfusion før tilføjelse af fenspirid i DMSO, men alligevel er der korrigeret for en DMSO-effekt), og fenspirid kan være en mere potent hERG-kanalblokker end påvist *in vitro*. De beregnede sikkerhedsmargener mellem den opnåede hERG IC₅₀ og den effektive terapeutiske plasmakoncentration for fenspirid var under den lavest acceptable sikkerhedsmargen, der er beskrevet i litteraturen (mellem 6 og 26, afhængigt af lægemiddelformen/den administrerede dosis og doseringsplanen). Disse meget lave margener kan også have været overvurderet (dvs. plasmakoncentrationer svarende til de maksimale daglige doser blev ikke bestemt, det står ikke klart, om analysen blev udført ved *steady state*-plasmakoncentrationer eller ej). Desuden blev der ikke påvist nogen beskyttende virkning i forhold til udløsning af TdP-arytmier (blokade af Nav1.5- og kardielle L-type Ca²⁺-kanaler) for fenspirid.

Det er også påvist i et nyligt *ex vivo*-studie hos isolerede marsvin-hjerter, at den hERG-blokade, som fenspirid medfører, kan føre til QT-forlængelse i samme koncentrationsinterval som observeret i hERG-studiet. Den observerede forlængelse kan være underestimeret i dette studie som følge af den nødvendige QT-korrektionsformel for de observerede dosisafhængige QTc-forhøjelser, set i lyset af den anvendte metode. Derudover er der ikke observeret nogen effekt ved fenspirid på PR- eller QRS-komplekset i ekg'er, hvilket indikerer, at fenspirid ikke har nogen signifikant virkning på andre kardielle

kanaler og ingen kompenserende virkning i form af hERG-blokade *in vivo*. Forlængelse af QT/QTc-intervallet blev ikke ledsaget af arytmier eller kontrakturer i marsvinhjerte-modellen ved nogen af de undersøgte koncentrationer.

I *in silico*-modeller inducerede fenspirid QT-forlængelse og tidlige efterdepolariseringer (arytmiske markører) i specifikke modeller for kardiovaskulær sygdomsstatus.

Hvad angår kliniske data, har en analyse af tilfælde, der er indberettet efter markedsføring, vist evidens for en årsagssammenhæng mellem forekomsten af QT-forlængelse/*torsades de pointes* hos patienter (typisk med risikofaktorer for disse hændelser) og behandlingen med fenspirid-holdige lægemidler. Desuden blev der i et betydeligt antal tilfælde anvendt uspecifikke termer som besvimelse, tab af bevidsthed, takykardi og palpitationer, der kan være nogle af tegnene og symptomerne på *torsades de pointes*. Det bemærkes, at manglende ekg-diagnose er almindeligt forekommende i disse tilfælde, hvilket skaber betydelig usikkerhed om den aktuelle forekomst af *torsades de pointes*.

På grundlag af ikke-kliniske undersøgelser af de accepterede surrogat-markører for *torsades de pointes*, dvs. blokade af hERG-*tail current* og forlængelse af QT-/QTc-intervallet, og spontane indberetninger efter markedsføring af bekræftede tilfælde af *torsades de pointes*, QT-forlængelse og ventrikelflimren/arytmier kan det derfor sammenfattende anses for bekræftet, at der er en risiko for QT-forlængelse, et proarytmisk potentiale og en deraf følgende risiko for *torsades de pointes* forbundet med brug af fenspirid.

I betragtning af alvoren af *torsades de pointes*, som kan være fatal, er en grundig risikoanalyse af afgørende betydning for den enkelte patient, før behandling med fenspirid påbegyndes. Imidlertid er nogle af risikofaktorerne for *torsades de pointes*, som f.eks. langt QT-syndrom, typisk tavse og uforudsigelige. Desuden anses gennemførelse af målinger af ekg eller kalium- eller magnesium-niveauer hverken for at stå i rimeligt forhold ved screening før behandling for et lægemiddel, der kun anvendes til at behandle godartede symptomer af generelt selvbegrænsende sygdomme, eller for at være praktisk gennemførligt i klinisk praksis. I lyset af den lave sikkerhedsmargen, der var beregnet ved doser under den terapeutisk virksomme dosis, bemærkede PRAC desuden, at reduktion af dosen ikke ville gøre det muligt at reducere risikoen til et acceptabelt niveau.

Samlet set er der ikke identificeret nogen gennemførlige eller effektive foranstaltninger, der kan minimere denne risiko til et acceptabelt niveau. PRAC konkluderede derfor, at risikoen for QT-forlængelse, det proarytmiske potentiale og den forbundne risiko for *torsades de pointes* opvejer fordelene ved fenspirid i de godkendte indikationer. PRAC bemærkede, at indehaveren af markedsføringstilladelse for det originale lægemiddel også var nået til denne konklusion.

PRAC vurderede i lyset af de tilgængelige data, at generering af yderligere evidens gennem et grundigt klinisk ICH E14-QT/QTc-studie ikke ville være berettiget og ikke ville gøre det muligt at identificere en patientpopulation, hvor fordelene ville opveje risiciene.

PRAC kunne desuden ikke identificere nogen betingelser, der, selvom de blev opfyldt, kunne påvise et positivt benefit/risk-forhold for disse lægemidler i en defineret patientpopulation. PRAC anbefalede derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for fenspirid-holdige lægemidler.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede sagen vedrørende fenspirid-holdige lægemidler (se bilag I) i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF.

- PRAC gennemgik alle tilgængelige data vedrørende fenspirid-holdige lægemidler i forhold til risikoen for QT-forlængelse. Gennemgangen omfattede resultaterne af ikke-kliniske studier og indberetninger af tilfælde efter markedsføring samt offentliggjorte effektstudier, der var fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelse, interessenter og EMA.
- PRAC bemærkede, at brugen af fenspirid er forbundet med en risiko for QT-forlængelse, og derfor har stoffet proarytmisk potentiale og udgør en risiko for *torsades de pointes*. QT-forlængelse og *torsades de pointes* er uforudsigelige og potentielt livstruende sygdomme, som udgør et stort sikkerhedsproblem, især i betragtning af de godartede symptomer, som fenspirid-holdige lægemidler anvendes til at behandle.
- Da disse lægemidler kun anvendes til at behandle godartede symptomer, vurderede PRAC, at det ikke ville være muligt at gennemføre rimelige foranstaltninger til effektiv identificering af patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse og *torsades de pointes*, og at der derfor ikke kan gennemføres nogen relaterede risikominimerende foranstaltninger i klinisk praksis. Der blev ikke identificeret andre relevante foranstaltninger, som kan reducere risikoen for QT-forlængelse til et acceptabelt niveau.
- PRAC kunne desuden ikke identificere nogen betingelser for markedsføringstilladelsen, der, selvom de blev opfyldt, kunne påvise et positivt benefit/risk-forhold for disse lægemidler i en defineret patientpopulation.

Udvalget vurderer som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for fenspirid-holdige lægemidler ikke længere er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler udvalget derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for fenspirid-holdige lægemidler.

CMDh's standpunkt

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

CMDh gennemgik de skriftlige argumenter fra en indehaver af markedsføringstilladelse (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) og konstaterede, at alle relevante elementer allerede var gennemgået af PRAC. PRAC's konklusioner står derfor ved magt.

CMDh vurderer som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for fenspirid-holdige lægemidler ikke er positivt. I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CMDh derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for fenspirid-holdige lægemidler.