

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Neu verfügbare Ergebnisse zweier nicht-klinischer Studien ergaben, dass Fenspirid *in vitro* eine Hemmung des hERG-Kanal-Schweifstroms induzieren und die korrigierten QT(QTc)-Intervalle im isolierten und perfundierten Meerschweinchenherz verlängern kann. Die berechneten Sicherheitsspannen zwischen der hERG-Hemmungskonzentration und der effektiven therapeutischen Plasmakonzentration lagen unter der in der Literatur angegebenen niedrigsten zulässigen Sicherheitsspanne für die Verabreichung an Menschen. Die französische zuständige Behörde (ANSM) war der Ansicht, dass diese Ergebnisse zusammen mit Pharmakovigilanzdaten das Risiko einer Verlängerung des QTc-Intervalls bei diesen Patienten untermauern. Angesichts der Tatsache, dass Fenspirid zur Behandlung harmloser Symptome angezeigt ist, und der Schwere des Risikos einer unvorhersehbaren QT-Verlängerung, woraus sich ein proarrhythmisches Potenzial beim Menschen ergibt, kam die ANSM zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von fenspiridhaltigen Arzneimitteln bei der Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit bronchopulmonalen Erkrankungen nicht länger positiv ist, und setzte die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aus.

Aus diesem Grund leitete die französische zuständige Behörde (ANSM) am 8. Februar 2019 ein Dringlichkeitsverfahren der Union gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, den Einfluss der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis fenspiridhaltiger Arzneimittel zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der PRAC verabschiedete am 16. Mai 2019 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Fenspiridhaltige Arzneimittel sind auf nationaler Ebene zur Behandlung von Symptomen (z. B. Husten und Expektoration) im Zusammenhang mit bronchopulmonalen Erkrankungen zugelassen.

Der PRAC berücksichtigte alle von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten, von den Interessengruppen erhaltenen und von der EMA zur Verfügung gestellten Daten. Dazu gehörten die Ergebnisse der oben genannten angeforderten nicht-klinischen Studie (Aptuit), zwei weitere nicht-klinische Studien und Fallberichte nach der Markteinführung sowie veröffentlichte Wirksamkeitsstudien.

In der Aptuit-Studie wurde gezeigt, dass Fenspirid in supratherapeutischen Dosen *in vitro* in einem heterologen Expressionssystem hERG-Kanäle blockiert, wobei der IC₅₀-Wert bei 15,14 µM lag. Es ist möglich, dass der IC₅₀-Wert zu hoch angesetzt ist (d. h. Versuche bei Raumtemperatur, externe K⁺-Konzentration im Milieu unbekannt, keine Perfusion der DMSO-Zellen vor der Zugabe von Fenspirid in DMSO, aber Subtraktion des DMSO-Effekts) und Fenspirid ein stärkerer Blocker der hERG-Kanäle ist als *in vitro* gezeigt. Die berechneten Sicherheitsspannen zwischen dem für hERG erhaltenen IC₅₀-Wert und der effektiven therapeutischen Plasmakonzentration für Fenspirid lagen unter der in der Literatur angegebenen niedrigsten zulässigen Sicherheitsspanne (zwischen 6 und 26, abhängig von der Darreichungsform/verabreichten Dosis und dem Verabreichungsschema). Diese sehr niedrigen Sicherheitsspannen wurden möglicherweise auch zu hoch angesetzt (d. h. Plasmakonzentrationen, die den Tageshöchst Dosen entsprechen, wurden nicht bestimmt, es ist unklar, ob die Analyse bei Steady-State-Plasmakonzentrationen durchgeführt wurde, oder nicht). Darüber hinaus wurden für Fenspirid keine Schutzwirkungen bezüglich des Auslösens von Torsade-de-pointes(TdP)-Arrhythmien (Blockade von Nav1.5 und kardialen L-Typ-Calciumkanälen) nachgewiesen.

In einer kürzlich durchgeführten *Ex-vivo*-Studie an isolierten Meerschweinchenherzen wurde zudem gezeigt, dass die durch Fenspirid hervorgerufene hERG-Blockade in einem ähnlichen wie dem in der hERG-Studie beobachteten Konzentrationsbereich zu einer QT-Verlängerung führen kann. Die beobachtete Verlängerung wird in dieser Studie aufgrund der notwendigen QT-Korrekturformel der beobachteten dosisabhängigen QTc-Zunahmen in Anbetracht der verwendeten Methode möglicherweise unterschätzt. Darüber hinaus wurde keine Wirkung von Fenspirid auf den PR- oder QRS-Komplex des EKG beobachtet, was darauf hindeutet, dass Fenspirid keine signifikante Wirkung auf andere kardiale Kanäle und keine kompensatorische Wirkung der hERG-Blockade *in vivo* hat. Die Verlängerung des QT-/QTc-Intervalls wurde bei keiner der Testkonzentrationen von Arrhythmie- oder Kontrakturereignissen am Meerschweinchenherzmodell begleitet.

In *In-silico*-Modellen verursachte Fenspirid in spezifischen Modellen für kardiovaskuläre Krankheitszustände eine QT-Verlängerung und „frühe Nachdepolarisationen“ (EADs; Verursacher von Herzrhythmusstörungen).

Was die klinischen Daten betrifft, so hat die Analyse der seit der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemeldeten Fälle nach der Markteinführung gezeigt, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von QT-Verlängerungen/TdP bei Patienten, die zumeist Risikofaktoren für diese Ereignisse aufweisen, und der Behandlung mit fenspiridhaltigen Arzneimitteln besteht. Darüber hinaus enthielt eine erhebliche Anzahl von Fällen unspezifische Bezeichnungen wie Synkope, Bewusstlosigkeit, Tachykardie und Palpitationen, die (unter anderem) Anzeichen und Symptome von TdP sein können. Es sei darauf hingewiesen, dass eine EKG-Diagnose in diesen Fällen häufig fehlt, was zu einer erheblichen Unsicherheit in Bezug auf die tatsächliche Häufigkeit von TdP führt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auf der Grundlage von nicht-klinischen Assays der anerkannten Surrogatmarker von TdP, d. h. der Blockade des hERG-Kanal-Schweifstroms und der Verlängerung des QT-/QTc-Intervalls, sowie von Spontanmeldungen nach der Markteinführung von bestätigten Fällen von TdP, QT-Verlängerung und Kammerflimmern/ventrikulärer Arrhythmie das Risiko einer QT-Verlängerung, eines proarrhythmischen Potenzials und des damit verbundenen Risikos von TdP bei Fenspirid-Anwendung als bestätigt angesehen wird.

In Anbetracht der Schwere der TdP-Tachykardie, die einen tödlichen Ausgang haben kann, wäre vor Beginn der Behandlung mit Fenspirid eine gründliche Risikoanalyse bei jedem einzelnen Patienten unerlässlich. Allerdings sind bestimmte Risikofaktoren für TdP wie das kongenitale Long-QT-Syndrom in der Regel nicht mit Symptomen verbunden und unvorhersehbar. Darüber hinaus werden die Durchführung eines EKG oder die Messung des Kalium- oder Magnesiumspiegels bei der Untersuchung vor der Behandlung mit einem Arzneimittel, das ausschließlich zur Behandlung harmloser Symptome von im Allgemeinen selbstlimitierenden Erkrankungen verwendet wird, weder als verhältnismäßig angesehen noch sind sie in der klinischen Praxis durchführbar. Der PRAC stellte ferner fest, dass angesichts der geringen Sicherheitsspanne, die bei Dosen unterhalb der Dosis des therapeutischen Effekts berechnet wurde, eine Verringerung der Dosis nicht ausreichen würde, um das Risiko auf ein akzeptables Maß zu reduzieren.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass keine durchführbaren und wirksamen Maßnahmen identifiziert werden konnten, die dieses Risiko auf ein akzeptables Maß reduzieren würden. Daher kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Risiko einer QT-Verlängerung, das proarrhythmische Potenzial und das damit verbundene Risiko von TdP gegenüber den Vorteilen von Fenspirid in seinem(n) zugelassenen Anwendungsgebiet(en) überwiegen. Der PRAC stellte fest, dass diese Schlussfolgerung auch vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Originators gezogen wurde.

Der PRAC war der Ansicht, dass angesichts der verfügbaren Daten die Generierung zusätzlicher Daten im Rahmen einer umfassenden klinischen QT-/QTc-Studie gemäß Richtlinie ICH E14 nicht

gerechtfertigt wäre und es nicht ermöglichen würde, definierte Patientenpopulationen zu identifizieren, bei denen der Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegen könnte.

Ferner konnte der PRAC keine Bedingung(en) identifizieren, die bei Erfüllung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel bei einer definierten Patientenpopulation ergeben würde(n). Folglich hat der PRAC den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen fenspiridhaltiger Arzneimittel empfohlen.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für fenspiridhaltige Arzneimittel (siehe Anhang I).
- Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der für fenspiridhaltige Arzneimittel verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko einer QT-Verlängerung. Dies umfasste die Ergebnisse von nicht-klinischen Studien und Fallberichten nach der Markteinführung sowie veröffentlichte Wirksamkeitsstudien, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bzw. von Interessengruppen eingereicht und von der EMA zur Verfügung gestellt wurden.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die Anwendung von Fenspirid mit dem Risiko einer QT-Verlängerung verbunden ist. Daher weist Fenspirid ein proarrhythmisches Potenzial auf und es besteht die Gefahr von Torsade de Pointes (TdP). QT-Verlängerung und TdP sind unvorhersehbare und potenziell lebensbedrohliche Zustände, die ein großes Sicherheitsrisiko darstellen, insbesondere angesichts der harmlosen Symptome, die mit fenspiridhaltigen Arzneimitteln behandelt werden.
- In Anbetracht der Tatsache, dass diese Arzneimittel nur zur Behandlung harmloser Symptome angewendet werden, vertrat der PRAC die Auffassung, dass durchführbare und verhältnismäßige Maßnahmen zur effektiven Identifizierung von Patienten mit Risikofaktoren für QT-Verlängerung und TdP nicht zur Verfügung stehen und dass daher damit verbundene Maßnahmen zur Risikominimierung in der klinischen Praxis nicht umgesetzt werden könnten. Es wurde keine andere geeignete Maßnahme identifiziert, die das Risiko einer QT-Verlängerung auf ein akzeptables Maß reduzieren würde.
- Ferner konnte der PRAC keine Bedingung(en) für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen identifizieren, die bei Erfüllung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel bei einer definierten Patientenpopulation ergeben würde(n).

Daher stuft der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis fenspiridhaltiger Arzneimittel nicht länger als günstig ein.

Aus diesem Grund empfiehlt der Ausschuss gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen fenspiridhaltiger Arzneimittel.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Die CMDh berücksichtigte die von einem der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) schriftlich vorgebrachten Argumente und kam zu dem Schluss, dass alle relevanten Aspekte bereits durch den PRAC berücksichtigt worden waren. Daher bleiben die Schlussfolgerungen des PRAC unberührt.

Daher stuft die CMDh das Nutzen-Risiko-Verhältnis fenspiridhaltiger Arzneimittel als nicht günstig ein. Aus diesem Grund empfiehlt die CMDh gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen fenspiridhaltiger Arzneimittel.