

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

Két nem-klinikai vizsgálat újonnan elérhető eredményei azt mutatták, hogy a fenspirid *in vitro* a hERG farokáram gátlását válthatja ki, és megnyújthatja a korrigált QT- (QTc-) szakaszt izolált és perfundált tengerimalac szívbén. A hERG-gátlást okozó koncentráció és a hatásos terápiás plazmakoncentráció közötti, számított biztonsági határ az embereknél történő alkalmazás esetén a szakirodalomban javasolt, legalacsonyabb elfogadható határ alá esett. A francia illetékes hatóság (ANSM) úgy ítélte meg, hogy ezek az eredmények a farmakovigilanciái adatokkal együttesen alátámasztják a QTc-szakasz megnyúlásának kockázatát ezeknél a betegeknél. Figyelembe véve azt, hogy a fenspirid benignus tünetek kezelésére javallott, valamint az előre meg nem jósolható QT-szakasz megnyúlás kockázatának súlyosságát, amely embereknél proarritmiás potenciált eredményezhet, az ANSM arra a következtetésre jutott, hogy a fenspirid tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja már nem kedvező a bronchopulmonális betegségekkel kapcsolatos tünetek kezelésében, és felfüggesztette ezen készítmények forgalombahozatali engedélyét.

Ezért 2019. február 8-án a francia illetékes hatóság (ANSM) a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló, sürgős uniós eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a fenspiridet tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2019. május 16-án a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

### A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A fenspirid tartalmú gyógyszereket nemzeti szinten engedélyezték a bronchopulmonális betegségekkel kapcsolatos tünetek (például köhögés és köpetürítés) kezelésére.

A PRAC megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott, az érdekelt felektől kapott és az EMA által rendelkezésre bocsátott, valamennyi adatot. Ez magában foglalta a fent említett, kért nem-klinikai vizsgálatot (Aptuit), két másik nem-klinikai vizsgálatot, a forgalomba hozatal utáni esettanulmányokat, valamint leközölt hatásossági vizsgálatokat.

Az Aptuit vizsgálata során kimutatták, hogy a terápiás dózist meghaladó adagban a fenspirid *in vitro* blokkolja a hERG-csatornákat egy heterológ expressziós rendszerben, amelynek IC<sub>50</sub> értéke 15,14 µM. Fennáll a lehetősége annak, hogy az IC<sub>50</sub> értéket túlbecsülték (vagyis szobahőmérsékleten végzett kísérletek, külső környezeti K<sup>+</sup> koncentráció ismeretlen, DMSO sejtpertúziót nem végeztek, mielőtt a fenspiridet a DMSO-hoz adták volna, ugyanakkor kivonták a DMSO hatást), és a fenspirid sokkal erősebben blokkolhatja a hERG-csatornákat, mint azt *in vitro* kimutatták. A nyert hERG IC<sub>50</sub> és a fenspirid hatásos terápiás plazmakoncentrációja közötti, számított biztonsági határ a szakirodalomban javasolt legalacsonyabb elfogadható határ (6 és 26 között, az alkalmazott gyógyszerforma/dózis és az adagolási séma függvényében) alá esett. Lehetséges, hogy ezt a nagyon alacsony határt szintén túlbecsülték (azaz nem határozták meg a maximális napi dózisonak megfelelő plazmakoncentrációt, nem világos, hogy az elemzést egyensúlyi plazmakoncentrációnál végezték-e vagy sem). Ezenfelül a fenspirid vonatkozásában nem mutattak ki védő hatást a TdP ritmuszavarok kiváltását illetően (Nav1.5 és kardiális L-típusú Ca<sup>2+</sup>-csatornák gátlása).

Egy friss *ex vivo* vizsgálatban, amelyet izolált tengerimalac szívvél végeztek, azt találták, hogy a fenspirid által kiváltott hERG blokk QT-szakasz megnyúlással alakulhat a hERG vizsgálatban megfigyelt koncentrációtartományhoz hasonló érték esetében. A megfigyelt megnyúlást ebben a vizsgálatban alulbecsülhették a megfigyelt, dóziszfüggő QTc augmentáció szükséges QT-korrektív képlete miatt, az alkalmazott módszer tükrében. Emellett azt figyelték meg, hogy a fenspirid nem befolyásolja az EKG PR vagy QRS komplexumát, ami arra utal, hogy a fenspirid nem fejt ki szignifikáns hatást az egyéb

kardiális csatornákra és *in vivo* a hERG-blokádnak nincs kompenzatórikus hatása. A QT/QTc-szakaszprolongációját egyik vizsgált koncentráció esetén sem kísérte aritmiával vagy kontraktúrával járó esemény a tengerimalac szív modellben.

Az *in silico* modellekben a fenspirid QT-szakasz megnyúlást és „korai afterdepolarizációt” (EAD; aritmiás markerek) váltott ki specifikus kardiovaszkuláris betegségállapotok modelljeiben.

Ami a klinikai adatokat illeti, a forgalombahozatali engedély megadása óta jelentett, forgalomba hozatal utáni esetek bizonyítékokkal szolgáltak az ezen eseményekre vonatkozóan többségében kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél a QT-szakasz megnyúlása/TdP előfordulása és a fenspirid tartalmú gyógyszerekkel végzett kezelés közötti, ok-okozati kapcsolat tekintetében. Emellett jelentős számú esetben számoltak be olyan nem specifikus eseményekről, mint az ájulás, eszméletvesztés, tachikardia és palpitáció, amelyek (többek között) a TdP jelei és tünetei lehetnek. Megjegyezték, hogy az EKG diagnózis hiánya gyakori ezeknél az eseteknél, ami jelentős bizonytalanságot eredményez a TdP aktuális előfordulási gyakoriságával kapcsolatban.

Összefoglalva, a TdP elfogadott helyettesítő markereinek (azaz a hERG farokáram blokádjára és a QT/QTc intervallumprolongációjára) nem-klinikai vizsgálata, valamint az igazolt TdP, QT-szakasz megnyúlás és kamrafibrilláció/aritmia esetek forgalomba hozatal utáni spontán jelentései alapján a fenspirid alkalmazásával kapcsolatosan igazoltnak tekinthető a QT-szakasz megnyúlásának kockázata, a proaritmiás potenciál és a TdP ehhez társuló kockázata.

Figyelembe véve a TdP súlyosságát, amely halálos kimenetelű is lehet, minden egyes beteg esetében nélkülözhetetlen a gondos kockázatelemzés a fenspirid-kezelés megkezdése előtt. Ugyanakkor a TdP egyes kockázati tényezői, mint a veleszületett hosszú QT szindróma, általában tünetmentesek és nem jelezhetőek előre. Ezenfelül sem az EKG vizsgálat, sem a kálium- vagy magnéziumszint meghatározása nem tekinthető arányosnak a kezelés előtti szűrésben egy olyan gyógyszer esetén, amelyet kizárólag általában önmagukat korlátozó betegségek enyhe tüneteinek kezelésére alkalmaznak, sem pedig kivitelezhetőnek a klinikai gyakorlatban. A PRAC továbbá megjegyezte, hogy a terápiás hatású dózis alatti adagoknál számított, alacsony biztonsági határ fényében az adag csökkentése nem mérsékelné elfogadható szintre a kockázatot.

Összefoglalva, nem lehetett azonosítani olyan megvalósítható és hatékony intézkedéseket, amelyek elfogadható szintre minimalizálnák ezt a kockázatot. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a QT-szakasz megnyúlásának kockázata, a proaritmiás potenciál és a TdP ezzel járó kockázata meghaladja a fenspirid előnyeit az engedélyezett javallat(ok)ban. A PRAC megjegyezte, hogy az originális készítményre vonatkozó forgalombahozatali engedély jogosultja ugyanerre a következtetésre jutott.

A PRAC úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok fényében nem indokolt további, egy ICH E14 alapos QT/QTc klinikai vizsgálatból származó bizonyíték benyújtása, illetve az nem tenné lehetővé egy olyan betegpopuláció azonosítását, akiknél az előnyös hatások felülmúlnák a kockázatokat.

A PRAC ezenkívül nem tudott olyan feltétel(ek)et meghatározni, amelyek teljesítése esetén az előny-kockázat profil pozitív lenne ezen készítmények esetében egy meghatározott betegcsoportnál. A PRAC ezért a fenspiridet tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolta.

## **A PRAC ajánlásának indoklása**

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a fenspirid tartalmú gyógyszerekre (lásd I. melléklet) vonatkozóan a 2001/83/EC irányelv 107i. cikke szerint indított eljárást.

- A PRAC áttekintette a fenspirid tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összességét a QT-szakasz megnyúlásának kockázatával kapcsolatosan. Ez magában foglalta nem-klinikai vizsgálatok eredményeit, forgalomba hozatal utáni esetbejelentéseket, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjai, az érdekelt felek és az EMA által benyújtott, publikált hatásossági vizsgálatokat.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy a fenspirid alkalmazása a QT-szakasz megnyúlás kockázatával társul, ezért proarritmiás potenciállal rendelkezik és torsade de pointes (TdP) kockázatával járhat. A QT-szakasz megnyúlása és a TdP nem előrejelezhető és potenciálisan életveszélyes állapotok, amelyek súlyos biztonságossági aggályt képeznek, különösen azon enyhe tünetek fényében, amelyek kezelésére a fenspirid tartalmú gyógyszereket alkalmazzák.
- Figyelembe véve, hogy ezeket a gyógyszereket kizárólag enyhe tünetek kezelésére alkalmazzák, a PRAC úgy ítélte meg, hogy nincs olyan megvalósítható és arányos intézkedés, amely lehetővé tenné a QT-szakasz megnyúlása és a TdP vonatkozásában kockázati tényezőkkel rendelkező betegek hatékony azonosítását, ezáltal pedig a klinikai gyakorlatban nem lehet bevezetni ezzel kapcsolatos kockázatminimalizáló intézkedést. Nem azonosítottak egyéb olyan, megfelelő intézkedést, amely elfogadható szintre csökkentené a QT prolongáció kockázatát.
- A PRAC ezenkívül nem tudott a forgalombahozatali engedély(ek)re vonatkozóan olyan feltétel(ek)e)t meghatározni, amely(ek) teljesítése esetén az előny-kockázat profil pozitív lenne ezen készítmények esetében egy meghatározott betegcsoportnál.

A bizottság következőképpen megállapította, hogy a fenspirid tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja a továbbiakban nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a bizottság a fenspirid tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.

#### **CMDh álláspont**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A CMDh megvizsgálta a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) által írásban benyújtott érvelést és arra a következtetésre jutott, hogy a PRAC már az összes releváns elemet megvizsgálta. Ezért a PRAC következtetéseit ez nem befolyásolja.

A CMDh következőképpen megállapította, hogy a fenspirid tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja többé nem kedvező. Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a CMDh a fenspirid tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.