

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Uit nieuwe beschikbare resultaten van twee niet-klinische studies bleek dat fenspiride in vitro remming van de hERG-staartstroom kan induceren en een stijging van de gecorrigeerde QT-intervallen (QTc-intervallen) in geïsoleerde en geperfuseerde caviaharten kan veroorzaken. De berekende veiligheidsmarges tussen de hERG-remmingsconcentratie en de effectieve therapeutische plasmaconcentratie lagen onder de laagst aanvaardbare marge die in de literatuur wordt voorgesteld voor toediening aan mensen. De Franse bevoegde instantie (ANSM) was van oordeel dat deze resultaten in combinatie met gegevens over geneesmiddelenbewaking het risico op verlenging van het QTc-interval bij deze patiënten ondersteunen. Rekening houdend met het feit dat fenspiride is geïndiceerd voor de behandeling van goedaardige symptomen en met de ernst van het risico op onvoorspelbare QT-verlenging die leidt tot pro-aritmisch potentieel bij mensen, concludeerde het ANSM dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die fenspiride bevatten bij de behandeling van symptomen in verband met bronchopulmonale ziekten niet gunstig meer was, en heeft het de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen geschorst.

De Franse bevoegde instantie (ANSM) zette op 8 februari 2019 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking een urgente Unieprocedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG in gang en verzocht het PRAC het effect van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die fenspiride bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC stelde op 16 mei 2019 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Geneesmiddelen die fenspiride bevatten worden op nationaal niveau toegelaten voor de behandeling van symptomen (bijvoorbeeld hoest en expectoratie) in verband met bronchopulmonale ziekten.

Het PRAC heeft alle gegevens beoordeeld die door de vergunninghouders zijn ingediend, van belanghebbenden zijn ontvangen en door het EMA zijn verstrekt. Deze gegevens omvatten de resultaten van het bovengenoemde niet-klinische onderzoek (Aptuit), twee andere niet-klinische onderzoeken en meldingen na het in de handel brengen, alsook gepubliceerde werkzaamheidsonderzoeken.

Uit het Aptuit-onderzoek kwam naar voren dat fenspiride bij suprathérapeutische doses in een heteroloog expressiesysteem in vitro de hERG-kanalen blokkeert, met een  $IC_{50}$ -waarde van 15,14  $\mu$ M. De mogelijkheid bestaat dat de  $IC_{50}$ -waarde wordt overschat (d.w.z. experimenten uitgevoerd bij kamertemperatuur, externe  $K^+$ -concentratie in het milieu onbekend, geen DMSO-celperfusie voorafgaand aan de toevoeging van fenspiride in DMSO maar wel aftrek van DMSO-effect) en dat hERG-kanalen krachtiger door fenspiride worden geblokkeerd dan in vitro is aangetoond. De berekende veiligheidsmarges tussen de bereikte hERG- $IC_{50}$  en de effectieve therapeutische plasmaconcentratie voor fenspiride lagen onder de laagst aanvaardbare marge die in de literatuur wordt voorgesteld (tussen 6 en 26, afhankelijk van de farmaceutische vorm/toegediende dosis en het toedieningsschema). Deze zeer lage marges kunnen ook zijn overschat (d.w.z. de plasmaconcentraties die overeenkomen met de maximale dagelijkse doses, zijn niet vastgesteld; het is niet duidelijk of de analyse al dan niet bij steady-state-plasmaconcentraties werd uitgevoerd). Bovendien werden voor fenspiride geen beschermende effecten aangetoond met betrekking tot het in gang zetten van TdP-aritmieën (blokkade van Nav1.5 en cardiale L-type- $Ca^{2+}$ -kanalen).

Uit een recent ex-vivo-onderzoek met geïsoleerde caviaharten bleek ook dat de hERG-blokkade die door fenspiride wordt veroorzaakt, zich bij een concentratiebereik dat vergelijkbaar is met het in het

hERG-onderzoek waargenomen bereik, laat vertalen in een QT-verlenging. De waargenomen verlenging wordt in dit onderzoek mogelijk onderschat vanwege de noodzakelijke QT-correctieformule van de waargenomen dosisafhankelijke QTc-augmentaties, in verband met de toegepaste methode. Bovendien werd geen effect op het PR- of QRS-complex waargenomen, wat erop duidt dat fenspiride in vivo geen significant effect op andere cardiale kanalen heeft en er geen sprake is van compenserende werking van de hERG-blokkade. De verlenging van de QT/QTc-interval ging bij het caviahartmodel bij geen enkele testconcentratie gepaard met aritmie- of contractievoorvallen.

In *in silico*-modellen induceerde fenspiride QT-verlenging en "vroegge nadepolarisaties" (EAD's; oorzaak van aritmie) in specifieke toestandmodellen voor hart- en vaatziekte.

Wat betreft de klinische gegevens bleek uit analyses van gevallen na het in de handel brengen die sinds de verlening van de handelsvergunning zijn gemeld, dat er een causaal verband bestaat tussen het optreden van QT-verlenging/TdP bij patiënten, meestal met risicofactoren voor deze voorvallen, en de behandeling met geneesmiddelen die fenspiride bevatten. Daarnaast was in een significant aantal gevallen sprake van specifieke perioden van syncope, bewusteloosheid, tachycardie en hartkloppingen, wat (onder andere) tekenen en symptomen van TdP kunnen zijn. Opgemerkt wordt dat een ECG-diagnose in deze gevallen vaak ontbreekt, wat leidt tot significante onzekerheid over de werkelijke incidentie van TdP.

Samenvattend wordt het risico op QT-verlenging, een pro-aritmisch potentieel en het daarmee in verband staande risico op TdP bij gebruik van fenspiride bevestigd geacht op basis van niet-klinische tests met de aanvaarde surrogaatmarkers van TdP, d.w.z. blokkade van de hERG-staartstroom en verlenging van het QT/QTc-interval, en spontane meldingen van bevestigde gevallen van TdP, QT-verlenging en ventrikelfibrillatie/aritmie na het in de handel brengen.

Gezien de ernst van TdP met een potentieel fatale afloop zou een grondige risicoanalyse vóór aanvang van de behandeling met fenspiride voor iedere afzonderlijke patiënt van essentieel belang zijn. Sommige risicofactoren van TdP, zoals aangeboren lang-QT-syndroom, zijn echter meestal stille en onvoorspelbare risicofactoren. Daarnaast wordt het verrichten van een ECG of metingen van het kalium- of magnesiumgehalte bij de screening voorafgaand aan de behandeling niet proportioneel geacht voor een geneesmiddel dat uitsluitend wordt gebruikt voor de behandeling van goedaardige symptomen van in het algemeen zelf-beperkende aandoeningen, en evenmin uitvoerbaar geacht in de klinische praktijk. Het PRAC merkte verder op dat, gezien de lage veiligheidsmarge die werd berekend bij doses lager dan de therapeutisch effectieve dosis, het risico niet tot een aanvaardbaar niveau zou worden teruggebracht door verlaging van de dosis.

Concluderend wordt gesteld dat er geen haalbare en effectieve maatregelen kunnen worden vastgesteld die dit risico tot een aanvaardbaar niveau zouden beperken. Daarom heeft het PRAC geconcludeerd dat het risico op QT-verlenging, het pro-aritmisch potentieel en het daarmee in verband staande risico op TdP zwaarder weegt dan de voordelen van fenspiride in de goedgekeurde indicatie(s). Het PRAC merkte op dat de vergunninghouder van het oorspronkelijke geneesmiddel ook tot deze conclusie gekomen was.

Gezien de beschikbare gegevens was het PRAC van oordeel dat het genereren van aanvullend bewijsmateriaal door middel van een grondig klinisch QT-/QTc-onderzoek overeenkomstig ICH E14 niet gerechtvaardigd zou zijn en dat het op basis hiervan niet mogelijk zou zijn een bepaalde patiëntenpopulatie aan te wijzen waarvoor de voordelen zouden opwegen tegen de risico's.

Het PRAC kon bovendien geen voorwaarde(n) aanwijzen op basis waarvan voor een bepaalde patiëntenpopulatie een positieve baten-risicoverhouding voor deze geneesmiddelen zou kunnen worden aangetoond als aan deze voorwaarde(n) werd voldaan. Daarom adviseerde het PRAC de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die fenspiride bevatten in te trekken.

## **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die fenspiride bevatten, in aanmerking genomen (zie bijlage I).
- Het PRAC heeft het geheel aan beschikbare gegevens voor geneesmiddelen die fenspiride bevatten, beoordeeld in het licht van het risico op QT-verlenging. Deze gegevens omvatten de resultaten van niet-klinische onderzoeken en gevallen na het in de handel brengen alsook gepubliceerde werkzaamheidsonderzoeken die door de vergunninghouders en belanghebbenden zijn ingediend en door het EMA zijn verstrekt.
- Het PRAC was van mening dat het gebruik van fenspiride gepaard gaat met een risico op QT-verlenging en derhalve een pro-aritmisch potentieel heeft en een risico op Torsade de Pointes (TdP) vormt. QT-verlenging en TdP zijn onvoorspelbare en potentieel levensbedreigende aandoeningen die een ernstig veiligheidsrisico vormen, met name gezien de goedaardige symptomen waarvoor de geneesmiddelen die fenspiride bevatten worden gebruikt.
- Rekening houdend met het feit dat deze geneesmiddelen alleen worden gebruikt voor de behandeling van goedaardige symptomen, was het PRAC van mening dat er geen haalbare en proportionele maatregelen beschikbaar zijn om vast te stellen bij welke patiënten sprake is van risicofactoren voor QT-verlenging en TdP, en dat alle daarmee samenhangende risicobeperkende maatregelen derhalve niet in de klinische praktijk kunnen worden toegepast. Er werd geen andere passende maatregel vastgesteld die het risico op QT-verlenging tot een aanvaardbaar niveau zou beperken.
- Het PRAC kon bovendien geen voorwaarde(n) verbonden aan de handelsvergunning aanwijzen op basis waarvan voor een bepaalde patiëntenpopulatie een positieve baten-risicoverhouding voor deze geneesmiddelen zou kunnen worden aangetoond als aan deze voorwaarde(n) werd voldaan.

Het Comité is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van middelen die fenspiride bevatten niet gunstig meer is.

Het Comité beveelt daarom uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen aan voor geneesmiddelen die fenspiride bevatten.

### **Standpunt van de CMD(h)**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

De CMD(h) heeft de door één vergunninghouder (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) schriftelijk overgelegde argumenten beoordeeld en geconcludeerd dat alle relevante elementen al door het PRAC waren beoordeeld. De conclusies van het PRAC veranderen hier dan ook niet door.

De CMD(h) is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die fenspiride bevatten niet gunstig is. De CMD(h) beveelt daarom uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen aan voor geneesmiddelen die fenspiride bevatten.