

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Nyligen tillgängliga resultat av två icke-kliniska studier visar att fenspirid kan inducera en hämning av hERG-ändström ("tail current") *in vitro*, och öka de korrigerade QT-intervallen (QTc) i isolerade och perfunderade marsvinshjärtan. De beräknade säkerhetsmarginalerna mellan inhiberande hERG-koncentration och effektiv terapeutisk plasmakoncentration understeg den i litteraturen lägsta föreslagna godtagbara marginalen för administrering till människor. Den franska behöriga myndigheten (ANSM) fann att dessa resultat tillsammans med farmakovigilansuppgifter bekräftar risken för förlängt QT-intervall hos dessa patienter. Med tanke på indikationen av fenspirid för behandling av godartade symtom och den allvarliga risken för oförutsägbar QT-förlängning som leder till proarytmisk potential hos människor, fann ANSM att nytta-riskförhållandet för fenspirid-innehållande läkemedel inte längre var gynnsamt vid behandling av symtom förknippade med bronkopulmonella sjukdomar, och upphävde tillfälligt godkännandet för försäljning av dessa produkter.

Den 8 februari 2019 inledde därför den franska behöriga myndigheten (ANSM) ett brådskande unionsförfarande i enlighet med artikel 107i i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansuppgifter, och uppmanade PRAC att bedöma de ovannämnda farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för fenspirid-innehållande läkemedel samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 16 maj 2019, vilken sedan beaktades av CMD(h) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Fenspirid-innehållande läkemedel har godkänts nationellt för behandling av symtom (t.ex. hosta och förvärrad sjukdom) förknippade med bronkopulmonella sjukdomar.

PRAC har beaktat samtliga uppgifter som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, samt mottagits från intressenter och tillhandahållits av EMA. I dessa ingick resultaten av den ovannämnda begärda icke-kliniska studien (Aptuit), två andra icke-kliniska studier och fallrapporter efter godkännande för försäljning samt publicerade effektstudier.

Fenspirid har i Aptuit-studien visat sig blockera hERG-kanaler vid supratherapeutiska doser *in vitro* i ett heterologt expressionssystem, med ett IC₅₀-värde på 15,14 µM. Det finns en möjlighet att IC₅₀-värdet överskattats (dvs. experiment utfördes vid rumstemperatur, extern K⁺ koncentration i miljön var okänd, ingen DMSO-cellperfusion före tillsättning av fenspirid i DMSO men ändå med subtraherad DMSO-effekt) och fenspirid kan vara en mer potent hERG-kanalblockerare än vad som visats *in vitro*. De beräknade säkerhetsmarginalerna mellan det erhållna hERG IC₅₀-värdet och den effektiva terapeutiska plasmakoncentrationen för fenspirid understeg den lägsta godtagbara säkerhetsmarginal som föreslagits i litteraturen (mellan 6 och 26, beroende på läkemedelsform/administrerad dos och administreringsschema). Dessa mycket låga marginaler kan också ha överskattats (dvs. de plasmakoncentrationer som motsvarar maximala dagliga doser fastställdes inte, det är oklart om analysen utfördes vid plasmakoncentrationer vid steady-state eller inte). Dessutom framgick inga skyddande effekter av utlösningen av TdP-arytmier (blockering av Nav1.5 och kardiella L-typ Ca²⁺ kanaler) för fenspirid.

I en nyligen utförd *ex vivo*-studie på isolerade marsvinshjärtan har det också visats att den hERG-blockad som fenspirid utövar kan omsättas i QT-förlängning i ett koncentrationsintervall som liknar det som sågs i hERG-studien. Den observerade förlängningen kan vara underskattad i denna studie genom den nödvändiga QT-korrigeringsformeln för de observerade dosberoende QTc-förstärkningarna, mot bakgrund av den använda metoden. Dessutom sågs ingen effekt av fenspirid på PR- eller QRS-komplexet på EKG, vilket tyder på att fenspirid saknar signifikant effekt på andra hjärtkanaler och saknar kompensatorisk verkan av hERG-blockad *in vivo*. QT/QTc-intervallförlängning åtföljdes inte av

några arytm- eller kontraktionshändelser på modellen av marsvinshjärtan vid någon analyskoncentration.

I *in silico*-modeller inducerade fenspirid QT-förlängning och "tidiga efterdepolariseringar" (EAD; upphov till arytmier) i specifika modeller av kardiovaskulärt sjukdomstillstånd.

Vad gäller kliniska uppgifter har analys av fall efter godkännande för försäljning som rapporterats sedan godkännandet för försäljning visat på belägg som bekräftar ett orsakssamband mellan uppträdandet av QT-förlängning/TdP hos patienter, främst med riskfaktorer för dessa händelser, och behandling med fenspirid-innehållande läkemedel. I ett stort antal fall sågs dessutom ospecifik synkope, medvetandeförlust, takykardi och palpitationer, som (bland annat) kan vara tecken och symtom på TdP. Det noteras att EKG-diagnos vanligtvis saknas i dessa fall, vilket ger en betydande osäkerhet om den faktiska incidensen av TdP.

Sammanfattningsvis och baserat på icke-kliniska analyser av de accepterade surrogatmarkörerna av TdP, dvs. blockerad hERG-ändström och förlängt QT/QTc-intervall, samt på spontana rapporter efter godkännande för försäljning avseende bekräftade fall av TdP, QT-förlängning och ventrikelflimmer/arytmi, anses risken för QT-förlängning, en proarytmisk potential och den förknippade risken för TdP vara bekräftad vid användning av fenspirid.

Med tanke på att TdP är ett allvarligt tillstånd som kan ha ett dödligt förlopp skulle en grundlig riskanalys vara avgörande för varje enskild patient innan behandling med fenspirid inleds. Emellertid är vissa riskfaktorer för TdP såsom kongenitalt förlängt QT-syndrom vanligtvis tysta och oförutsägbara. Att utföra EKG-undersökningar eller mäta kalium- eller magnesiumnivåer anses dessutom varken vara proportionerligt i screeningen inför behandling för ett läkemedel som enbart används för att behandla godartade symtom på ett i allmänhet självbegränsande tillstånd, eller genomförbart i klinisk praxis. Baserat på den låga säkerhetsmarginal som beräknats vid doser som ligger under dosen för terapeutisk effekt noterade PRAC vidare att en minskning av dosen inte skulle minska risken till en godtagbar nivå.

Sammanfattningsvis kunde inga genomförbara och effektiva åtgärder identifieras som skulle minska denna risk till en godtagbar nivå. Därför fann PRAC att risken för QT-förlängning, den proarytmiska potentialen och den förknippade risken för TdP är större än nyttan av fenspirid vid dess godkända indikation(er). PRAC noterade att denna slutsats även drogs av innehavaren av godkännande för försäljning av originalprodukten.

Utifrån de tillgängliga uppgifterna fann PRAC att framtagningen av ytterligare belägg via en ICH E14 genom en klinisk QT/QTc-studie inte skulle vara motiverad och inte skulle göra det möjligt att identifiera en definierad patientpopulation hos vilken nyttan kan vara större än riskerna.

Vidare kunde inte PRAC identifiera något eller några villkor som om de uppfylldes skulle påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för dessa produkter i en definierad patientpopulation. PRAC rekommenderade därför återkallande av godkännandena för försäljning av fenspirid-innehållande läkemedel.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för fenspirid-innehållande läkemedel (se bilaga I).
- PRAC har granskat samtliga tillgängliga uppgifter för fenspirid-innehållande läkemedel avseende risken för QT-förlängning. I detta ingick resultaten av icke-kliniska studier och

fallrapporter efter godkännande för försäljning samt publicerade effektstudier som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, av intressenter och tillhandahållits av EMA.

- PRAC fann att användningen av fenspirid är förknippad med en risk för QT-förlängning och därför har en proarytmisk potential och utgör en risk för torsade de pointes (TdP). QT-förlängning och TdP är oförutsägbara och potentiellt livshotande tillstånd som innebär ett stort säkerhetsproblem, särskilt med tanke på de godartade symtom som fenspirid-innehållande läkemedel används för att behandla.
- Efter att ha beaktat att dessa läkemedel enbart används för att behandla godartade symtom ansåg PRAC att det inte finns några genomförbara och proportionerliga åtgärder som skulle möjliggöra en effektiv identifiering av patienter med riskfaktorer för QT-förlängning och TdP, och att inga relaterade åtgärder för riskminimering därför kan genomföras i klinisk praxis. Ingen annan lämplig åtgärd identifierades som skulle minska risken för QT-förlängning till en godtagbar nivå.
- Vidare kunde inte PRAC identifiera något eller några villkor för godkännande för försäljning som om de uppfylldes skulle påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för dessa produkter i en definierad patientpopulation.

Som en följd av detta anser kommittén att nytta-riskförhållandet för fenspirid-innehållande läkemedel inte längre är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför kommittén att godkännandena för försäljning för fenspirid-innehållande läkemedel återkallas.

CMD(h):s ståndpunkt

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CMD(h) har beaktat de framförda skriftliga argumenten från en innehavare av godkännande för försäljning (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) och fann att alla relevanta delar redan hade beaktats av PRAC. PRAC:s slutsatser berörs därför inte av detta.

Som en följd av detta anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för fenspirid-innehållande läkemedel inte längre är gynnsamt. I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CMD(h) att godkännandena för försäljning för fenspirid-innehållande läkemedel återkallas.