

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Los resultados disponibles recientemente de dos estudios preclínicos han demostrado que la fenspirida puede inhibir la corriente de cola de hERG *in vitro* y aumentar los intervalos QT corregidos (QTc) en corazón de cobaya aislado y perfundido. Los márgenes de seguridad calculados entre la concentración de inhibición de hERG y la concentración plasmática terapéutica eficaz estaban por debajo del margen mínimo aceptable propuesto en la bibliografía para la administración a personas. La autoridad competente francesa (ANSM) consideró que estos resultados, junto con los datos de farmacovigilancia, respaldan el riesgo de prolongación del intervalo QTc en estos pacientes. Habida cuenta de que la fenspirida está indicada para el tratamiento de síntomas benignos y dada la gravedad del riesgo de prolongación imprevisible del QT con el consiguiente potencial proarrítmico en el ser humano, la ANSM concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen fenspirida ya no era favorable en el tratamiento de los síntomas relacionados con las enfermedades broncopulmonares y suspendió las autorizaciones de comercialización de estos productos.

Por consiguiente, el 8 de febrero de 2019, la autoridad competente francesa (ANSM) inició un procedimiento urgente en la Unión, de conformidad con el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, a partir de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen fenspirida y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El PRAC adoptó una recomendación el 16 de mayo de 2019 que, a continuación, fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Los medicamentos que contienen fenspirida están autorizados por procedimientos nacionales para el tratamiento de los síntomas (p. ej., tos y expectoración) relacionados con las enfermedades broncopulmonares.

El PRAC tuvo en cuenta todos los datos presentados por los TAC, recibidos de las partes interesadas y proporcionados por la EMA. Entre ellos se encontraban los resultados del estudio preclínico solicitado (Aptuit) que se ha mencionado anteriormente, otros dos estudios preclínicos y casos clínicos posteriores a la comercialización, así como estudios de eficacia publicados.

Se ha demostrado en el estudio de Aptuit que la fenspirida bloquea los canales de hERG en dosis supraterapéuticas *in vitro* en un sistema de expresión heteróloga, con un valor de CI_{50} de 15,14 μ M. Existe la posibilidad de que el valor de CI_{50} esté sobrestimado (es decir, experimentos realizados a temperatura ambiente, concentración externa de K^+ en el medio desconocida, ausencia de perfusión de DMSO en las células antes de la adición de fenspirida al DMSO, pero restando el efecto del DMSO) y de que fenspirida pueda ser un bloqueador más potente de los canales de hERG de lo que se ha demostrado *in vitro*. Los márgenes de seguridad calculados entre la CI_{50} de hERG obtenida y la concentración plasmática terapéutica eficaz de fenspirida estaban por debajo del margen mínimo de seguridad aceptable propuesto en la bibliografía (entre 6 y 26, dependiendo de la forma farmacéutica/dosis administrada y de la pauta de administración). Es posible que estos márgenes muy bajos también se hayan sobrestimado (es decir, que no se determinasen las concentraciones plasmáticas correspondientes a las dosis diarias máximas, que no esté claro si el análisis se realizó con concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio o no). Además, no se observaron efectos protectores de la fenspirida que impidieran que se desencadenasen arritmias de tipo *torsades de pointes* (TdP; bloqueo de Nav1.5 y de los canales Ca^{2+} de tipo L cardíacos).

También se ha demostrado en un reciente estudio *ex vivo* en corazones aislados de cobaya que el bloqueo de hERG ejercido por la fenspirida puede traducirse en una prolongación del intervalo QT en

un rango de concentraciones similar al observado en el estudio sobre el hERG. La prolongación observada puede estar subestimada en este estudio debido a la necesidad de aplicar una fórmula de corrección del QT para los aumentos del QTc dependientes de la dosis observados, habida cuenta del método utilizado. Además, no se observó ningún efecto de la fenspirida en el complejo PR o QRS del ECG, lo que indica que la fenspirida carece de efectos significativos en otros canales cardíacos y no ejerce una acción compensadora del bloqueo de hERG *in vivo*. La prolongación del intervalo QT/QTc no se acompañó de episodios de arritmia ni contractura en el modelo de corazón de cobaya con ninguna de las concentraciones analizadas.

En modelos informáticos, la fenspirida indujo una prolongación del QT y «posdespolarizaciones tempranas» (PDT; mediadores arrítmicos) en modelos específicos de enfermedad cardiovascular.

En cuanto a los datos clínicos, el análisis de los casos posteriores a la comercialización notificados desde la autorización de comercialización mostró pruebas que respaldaban una asociación causal entre la aparición de prolongación del intervalo QT/TdP en pacientes, principalmente si presentaban factores de riesgo de estos episodios, y el tratamiento con medicamentos que contienen fenspirida. Además, en un número importante de casos hubo términos inespecíficos de síncope, pérdida del conocimiento, taquicardia y palpitaciones que pueden ser (entre otros) signos y síntomas de TdP. Hay que señalar que en estos casos es frecuente la falta de diagnóstico ECG, lo que genera dudas considerables sobre la incidencia real de TdP.

En resumen, basándose en los análisis preclínicos de los marcadores sustitutivos aceptados de TdP, es decir, bloqueo de la corriente de cola de hERG y prolongación del intervalo QT/QTc, y en las notificaciones espontáneas de casos confirmados de TdP posteriores a la comercialización, prolongación del QT y fibrilación/arritmia ventricular, el riesgo de prolongación del QT, un potencial proarrítmico, y el riesgo asociado de TdP se consideran confirmados con el uso de fenspirida.

Teniendo en cuenta la gravedad de la TdP, que puede causar un desenlace mortal, sería esencial un análisis exhaustivo del riesgo en cada paciente antes de iniciar el tratamiento con fenspirida. Sin embargo, algunos factores de riesgo de TdP, como el síndrome de QT largo congénito, suelen ser ocultos e imprevisibles. Además, se considera que la realización de ECG o de determinaciones de las concentraciones de potasio o magnesio es desproporcionada en la fase de selección previa al tratamiento con un medicamento utilizado exclusivamente para tratar síntomas benignos de enfermedades que normalmente se resuelven espontáneamente y que no es factible en la práctica clínica. El PRAC señaló además que, dado el escaso margen de seguridad calculado con dosis inferiores a la dosis con efecto terapéutico, la reducción de la dosis no permitiría disminuir el riesgo a un nivel aceptable.

En conclusión, no se pudieron identificar medidas viables y eficaces que pudieran reducir al mínimo este riesgo a un nivel aceptable. Por consiguiente, el PRAC llegó a la conclusión de que el riesgo de prolongación del QT, el potencial proarrítmico y el riesgo asociado de TdP son mayores que los beneficios de la fenspirida en sus indicaciones autorizadas. El PRAC apuntó que el TAC del producto original también llegó a esta conclusión.

El PRAC consideró que, a la vista de los datos disponibles, la obtención de pruebas adicionales mediante un estudio clínico exhaustivo del intervalo QT/QTc conforme a la ICH E14 no estaría justificada y no permitiría identificar a una población de pacientes definida en la que los beneficios fueran mayores que los riesgos.

Además, el PRAC no pudo identificar ninguna condición que, de cumplirse, permitiera demostrar una relación riesgo/beneficio favorable de estos productos en una población de pacientes definida. En consecuencia, el PRAC recomendó la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen fenspirida.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC ha tenido en cuenta el procedimiento establecido en el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen fenspirida (ver Anexo I).
- El PRAC examinó la totalidad de los datos disponibles sobre los medicamentos que contienen fenspirida en relación con el riesgo de prolongación del intervalo QT. Esto incluyó los resultados de los estudios preclínicos y casos clínicos posteriores a la comercialización, así como los estudios de eficacia publicados presentados por los TAC, por las partes interesadas y por la EMA.
- El PRAC consideró que el uso de fenspirida se asocia a un riesgo de prolongación del QT, por lo que tiene potencial proarrítmico y supone un riesgo de *torsades de pointes* (TdP). La prolongación del intervalo QT y la TdP son trastornos impredecibles y potencialmente mortales que constituyen un problema de seguridad importante, dado especialmente que los síntomas para los que se utilizan los medicamentos que contienen fenspirida son benignos.
- Teniendo en cuenta que estos medicamentos se utilizan únicamente para tratar síntomas benignos, el PRAC consideró que ninguna medida viable y proporcionada permitiría identificar eficazmente a los pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT y TdP, y que, por tanto, no podían aplicarse actividades relacionadas encaminadas a minimizar el riesgo en la práctica clínica. No se identificó ninguna otra medida adecuada que pudiera reducir el riesgo de prolongación del intervalo QT a un nivel aceptable.
- Además, el PRAC no pudo identificar ninguna condición para la autorización de comercialización que, de cumplirse, permitiera demostrar una relación riesgo/beneficio favorable de estos productos en una población de pacientes definida.

En consecuencia, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen fenspirida ya no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el Comité recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen fenspirida.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

El CMDh tuvo en cuenta los argumentos presentados por escrito por un TAC (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) y concluyó que todos los elementos relevantes ya habían sido examinados por el PRAC. Por consiguiente, las conclusiones del PRAC no se ven afectadas.

En consecuencia, el CMDh considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen fenspirida no es favorable. Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CMDh recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen fenspirida.