

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Hiljattain saataville tulleet tulokset kahdesta ei-kliinisestä tutkimuksesta osoittivat, että fenspiridi voi saada aikaan hERG-kanavan loppuvirran eston *in vitro* ja pidentää korjattua QT-aikaa (QTc) isoloidussa ja perfusoidussa marsun sydämessä. hERG-kanavan eston aiheuttavan pitoisuuden ja plasman tehokkaan terapeuttisen pitoisuuden väliset lasketut turvamarginaalit olivat pienempiä kuin pienin kirjallisuudessa ehdotettu hyväksyttävä marginaali ihmisille tarkoitettuun käyttöön. Ranskan toimivaltainen viranomainen (ANSM) katsoi näiden tulosten yhdessä lääkevalvontatietojen kanssa tukevan QTc-ajan pitenemisen riskiä näillä potilailla. Kun otetaan huomioon fenspiridin käyttötarkoitus hyvänlaatuisten oireiden hoidossa ja ihmisillä mahdollisesti proarytmiaan johtavan ennakoimattoman QT-ajan pitenemisen riskin vakavuus, ANSM katsoi, ettei fenspiridiä sisältävien lääkkeiden riski-hyötysuhde ollut enää suotuisa bronkopulmonaariin sairauksiin liittyvien oireiden hoidossa, ja peruutti tilapäisesti näiden valmisteiden myyntiluvat.

Näin ollen Ranskan toimivaltainen viranomainen (ANSM) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan i alakohdan mukaisen kiireellisen EU-menettelyn 8. helmikuuta 2019 ja pyysi PRAC:tä arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta fenspiridiä sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 16. toukokuuta 2019 suosituksen, jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan k alakohdan mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Fenspiridiä sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty kansallisesti bronkopulmonaariin sairauksiin liittyvien oireiden (esim. yskän ja ekspektoraation) hoitoon.

PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot sekä sidosryhmiltä ja EMAlta saadut tiedot. Näihin sisältyivät tulokset edellä mainitusta pyydetyistä ei-kliinisistä tutkimuksista (Aptuit), kahdesta muusta ei-kliinisestä tutkimuksesta ja markkinoilletulon jälkeisistä tapausraporteista sekä julkaistuista tehotutkimuksista.

Aptuit-tutkimuksessa fenspiridin osoitettiin salpaavan hERG-kanavia hoitoannoksen ylittävillä annoksilla *in vitro* heterologisessa ekspressiojärjestelmässä; IC₅₀-arvo oli 15,14 µM. On mahdollista, että IC₅₀-arvo on yliarvioitu (ts. kokeet tehty huoneenlämmössä, ulkoinen K⁺-pitoisuus ympäristössä tuntematon, ei DMSO:n soluperfuusiota ennen fenspiridin lisäämistä DMSO:hon, silti DMSO:n vaikutus vähennetty) ja fenspiridi saattaa olla voimakkaampi hERG-kanavien salpaaja kuin mitä on osoitettu *in vitro*. Saadun hERG-kanavan IC₅₀-arvon ja plasman tehokkaan terapeuttisen fenspiridipitoisuuden väliset lasketut turvamarginaalit olivat pienempiä kuin pienin kirjallisuudessa ehdotettu hyväksyttävä marginaali (6–26 riippuen annetusta lääkemuodosta/annoksesta ja antovälistä). Nämä hyvin pienet marginaalit saattavat myös olla yliarvioituja (ts. päivittäisiä enimmäisannoksia vastaavia pitoisuuksia plasmassa ei määritetty, on epäselvää, tehtiinkö analyysi plasman vakaan tilan pitoisuuksilla vai ei). Fenspiridillä ei myöskään osoitettu olevan suojavaikutuksia kääntyvien kärkeen takykardian (Nav1.5-kanavan ja sydämen L-tyypin Ca²⁺-kanavien salpauksen) aiheuttamisen suhteen.

Tuoreessa isoloiduilla marsun sydämillä tehdyssä *ex vivo* -tutkimuksessa on myös osoitettu, että fenspiridin aiheuttama hERG-kanavan salpaus voi aiheuttaa QT-ajan pitenemistä samalla pitoisuusalueella kuin mitä on havaittu hERG-tutkimuksessa. Havaittu piteneminen saattaa olla aliarvioitua tässä tutkimuksessa, koska käytetyn menetelmän kannalta on ollut tarpeellista käyttää havaittujen annosriippuvien QTc-ajan pitenemisten QT-ajan korjauskaavaa. Fenspiridillä ei myöskään havaittu olevan vaikutusta EKG:n PR- tai QRS-kompleksiin, mikä viittaa siihen, että fenspiridillä ei ole merkittävää vaikutusta sydämen muihin kanaviin eikä hERG-kanavan salpausta

kompensoivaa vaikutusta *in vivo*. QT-/QTc-ajan pitenemiseen ei liittynyt rytmihäiriö- tai kontraktuuratapahtumia millään määrityspitoisuuksilla marsunsydänmallissa.

In silico -malleissa fenspiridi aiheutti QT-ajan pitenemistä ja "varhaista jälkidepolarisaatiota" (EAD; rytmihäiriöiden aiheuttajia) erityisissä sydän- ja verisuonitautimalleissa.

Mitä tulee kliinisiin tietoihin, markkinoilletulon jälkeen raportoitujen tapausten analyysistä saatiin näyttöä, joka tuki QT-ajan pitenemisen / kääntyvien kärkien takykardian ja fenspiridiä sisältävien lääkevalmisteiden käytön välistä syy-yhteyttä, enimmäkseen potilailla, joille oli näiden tapahtumien riskitekijöitä. Lisäksi oli huomattava määrä tapauksia, joissa esiintyi määrittämättöminä termeinä pyörtymistä, tajunnan menetystä, takykardiaa ja sydämentykytystä, jotka saattavat olla (muiden muassa) kääntyvien kärkien takykardian oireita. On huomattava, että EKG-diagnoosin puuttuminen on yleistä näissä tapauksissa, mikä on merkittävä epävarmuustekijä kääntyvien kärkien takykardian todellisessa esiintyvyydessä.

Hyväksytyjen kääntyvien kärkien takykardian korvikemuuttujien (ts. hERG-kanavan loppuvirran salpauksen ja QT-/QTc-ajan pitenemisen) ei-kliinisten määritysten sekä kääntyvien kärkien takykardian, QT-ajan pitenemisen ja kammiovärinän/rytmihäiriöiden vahvistettujen tapausten markkinoilletulon jälkeisten spontaanien raporttien yhteenvedon perusteella katsotaan, että QT-ajan pitenemisen riski sekä mahdollisen proarytmian ja siihen liittyvän kääntyvien kärkien takykardian riski on vahvistettu fenspiridin käytön yhteydessä.

Kun otetaan huomioon mahdollisesti kuolemaan johtavan kääntyvien kärkien takykardian vakavuus, perusteellinen riskianalyysi olisi ehdottoman tärkeää jokaisen potilaan kohdalla ennen fenspiridihoidon aloittamista. Jotkin kääntyvien kärkien takykardian riskitekijät, kuten synnynnäinen pitkä QT-aika - oireyhtymä, ovat kuitenkin yleensä oireettomia ja ennakoimattomia. EKG:n ottamista tai kalium- tai magnesiumpitoisuuksien mittaamista ei pidetä oikeasuhteisena hoitoa edeltävänä seulontana sellaiselle lääkevalmisteelle, jota käytetään vain yleensä itsestään rajoittuvien sairauksien hyvänlaatuisten oireiden hoidossa, eikä kliinisessä käytössä toteuttamiskelpoisena. Lisäksi PRAC katsoi, että hoitotehoa pienemmillä annoksilla lasketun pienen turvamarginaalin perusteella annosta pienentämällä ei saataisi riskiä pienenemään hyväksyttävälle tasolle.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että sellaisia toteuttamiskelpoisia ja tehokkaita keinoja, jotka minimoisivat tämän riskin hyväksyttävälle tasolle, ei voitu määrittää. Näin ollen PRAC katsoi, että QT-ajan pitenemisen riski sekä mahdollisen proarytmian ja siihen liittyvän kääntyvien kärkien takykardian riski ovat suurempia kuin fenspiridin hyöty sen hyväksytyissä käyttöaiheissa. PRAC totesi, että myös alkuperäislääkkeen myyntiluvan haltija tuli tähän johtopäätökseen.

PRAC katsoi, että saatavilla olevien tietojen perusteella lisänäytön hankkiminen ICH E14 -ohjeen mukaisesta QT-/QTc-aikaa koskevasta kliinisestä tutkimuksesta ei olisi perusteltua eikä se mahdollistaisi sellaisen määrittelyn potilasryhmän määrittämistä, joilla hyöty olisi riskejä suurempi.

Lisäksi PRAC ei kyennyt määrittämään ehtoja, joiden täyttyminen osoittaisi näiden valmisteiden suotuisan riski-hyötysuhteen määritellyllä potilasryhmällä. Siten PRAC suositteli, että fenspiridiä sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC aloitti fenspiridiä sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I) koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan i alakohdan mukaisesti.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat fenspiridiä sisältäviä lääkevalmisteita koskevat tiedot QT-ajan pitenemisen riskin suhteen. Näihin sisältyivät tulokset ei-kliinisistä tutkimuksista,

markkinoilletulon jälkeisistä tapausraporteista sekä julkaistuista tehotutkimuksista, jotka myyntiluvan haltijat, sidosryhmät ja EMA toimittivat.

- PRAC katsoi, että fenspiridin käyttöön liittyy QT-ajan pitenemisen riski ja näin ollen se voi aiheuttaa proarytmiaa ja kääntyvien kärkeiden takykardian riskin. QT-ajan piteneminen ja kääntyvien kärkeiden takykardia ovat ennakoimattomia ja mahdollisesti hengenvaarallisia tiloja, jotka aiheuttavat merkittävän turvallisuushuolen, etenkin kun otetaan huomioon niiden oireiden hyvänlaatuisuus, joiden hoitoon fenspiridiä sisältäviä lääkevalmisteita käytetään.
- Otettuaan huomioon sen, että näitä lääkevalmisteita käytetään vain hyvänlaatuisten oireiden hoitoon, PRAC katsoi, etteivät mitkään käyttökelpoiset ja oikeasuhteiset keinot mahdollistaisi tehokkaasti sellaisten potilaiden tunnistamista, joilla on QT-ajan pitenemisen ja kääntyvien kärkeiden takykardian riskitekijöitä, ja että siten niihin liittyviä riskiminimointitoimia ei voitaisi toteuttaa kliinisessä käytössä. Mitään muuta sopivaa keinoa, joka minimoisi QT-ajan pitenemisen riskin hyväksyttävälle tasolle, ei voitu määrittää.
- Lisäksi PRAC ei kyennyt määrittämään myyntiluvan ehtoja, joiden täyttyminen osoittaisi näiden valmisteiden suotuisan riski-hyötysuhteen määritellyllä potilasryhmällä.

Näin ollen komitea katsoo, että fenspiridiä sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde ei ole enää suotuisa.

Näin ollen komitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että fenspiridiä sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.

CMDh:n kanta

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyy PRAC:n yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

CMDh arvioi yhden myyntiluvan haltijan (Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.) kirjallisesti esittämät vastaväitteet ja totesi, että PRAC on jo ottanut huomioon kaikki asianmukaiset tiedot. Siten PRAC:n päätelmät pysyvät ennallaan.

Näin ollen CMDh katsoo, että fenspiridiä sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde ei ole suotuisa. Näin ollen CMDh suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että fenspiridiä sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan kokonaan.