

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Les résultats de deux études non cliniques publiés récemment ont montré que le fenspiride peut induire une inhibition du courant de queue hERG in vitro ainsi qu'un allongement des intervalles QT corrigés (QTc) sur des cœurs de cochons d'Inde isolés et perfusés. Les marges de sécurité calculées entre la concentration inhibitrice d'hERG et la concentration plasmatique thérapeutique efficace étaient inférieures à la plus faible marge acceptable proposée dans la littérature pour une administration chez l'humain. L'autorité compétente française (l'ANSM) a considéré que ces résultats, associés aux données de pharmacovigilance, indiquaient un risque d'allongement de l'intervalle QTc chez ces patients. Compte tenu de l'indication du fenspiride pour le traitement de symptômes bénins et de la gravité du risque d'allongement de l'intervalle QT entraînant un potentiel pro-arythmogène chez l'humain, l'ANSM a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du fenspiride n'était plus favorable dans le traitement de symptômes associés aux affections bronchopulmonaires, et a suspendu les autorisations de mise sur le marché de ces médicaments.

En conséquence, le 8 février 2019, l'autorité compétente française (l'ANSM) a lancé une procédure d'urgence de l'Union sur la base des données de pharmacovigilance, au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE, et a demandé au PRAC d'évaluer l'effet des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du fenspiride, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le PRAC a adopté une recommandation le 16 mai 2019, qui a ensuite été examinée par le CMDh, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Des médicaments contenant du fenspiride sont autorisés à l'échelon national pour le traitement de symptômes (tels que toux et expectoration) associés aux bronchopneumopathies.

Le PRAC a examiné toutes les données soumises par les titulaires d'AMM, communiquées par les parties prenantes et fournies par l'EMA. Parmi ces données se trouvaient les résultats des études non cliniques commanditées (auprès d'Aptuit) mentionnées ci-avant, deux autres études non cliniques et des rapports de cas post-AMM ainsi que des études d'efficacité publiées.

Dans l'étude Aptuit, il a été démontré que le fenspiride bloquait les canaux hERG à des doses supratherapeutiques in vitro dans un système d'expression hétérologue, à une CI_{50} de 15,14 μM . Il se peut que la valeur de CI_{50} soit surestimée (étant donné que les expérimentations ont été menées à température ambiante, à une concentration externe de K^+ inconnue dans le milieu, sans perfusion des cellules avant l'ajout de fenspiride au DMSO, mais après déduction de l'effet du DMSO) et que le fenspiride ait une capacité de blocage des canaux hERG plus importante que ce qui est apparu in vitro. Les marges de sécurité calculées entre la CI_{50} d'hERG obtenue et la concentration plasmatique thérapeutique efficace du fenspiride étaient inférieures à la plus faible marge de sécurité acceptable proposée dans la littérature (entre 6 et 26, selon la forme pharmaceutique/la dose administrée et selon le schéma d'administration). Ces marges très faibles peuvent elles aussi avoir été surestimées (sachant que les concentrations plasmatiques correspondant aux doses maximales quotidiennes n'étaient pas établies et qu'il n'y a pas d'indication claire permettant de savoir si les analyses ont été effectuées à des concentrations plasmatiques fixes ou non). En outre, aucun effet protecteur relatif au déclenchement d'une arythmie de type TdP (inhibition des canaux Nav1.5 et Ca^{2+} cardiaques de type L) n'a été démontré pour le fenspiride.

Par ailleurs, dans une étude ex vivo récente menée sur des cœurs de cochons d'Inde isolés, il a été démontré que le blocage de l'hERG exercé par le fenspiride pouvait se traduire par un allongement de l'intervalle QT à une plage de concentration similaire à celle observée dans l'étude menée sur l'hERG.

L'allongement observé peut être sous-estimé dans cette étude en raison de la correction de QT nécessaire sur les élévations de QTc dose-dépendantes observées, au vu de la méthodologie employée. De plus, aucun effet du fenspiride n'a été noté sur l'intervalle PR et le complexe QRS à l'ECG, ce qui suggère que le fenspiride n'aurait aucun effet significatif sur les autres canaux cardiaques et n'entraînerait aucune action compensatoire du blocage de l'hERG in vivo. L'allongement de l'intervalle QT/QTc ne s'est accompagné d'aucun événement d'arythmie ou de contraction sur le modèle de cœur de cochon d'Inde, quelle que soit la concentration testée.

Sur des modèles in silico, le fenspiride a induit un allongement de QT et des «post-dépolarisations précoces» (EAD, marqueur d'arythmie) sur des modèles présentant une affection cardiovasculaire spécifique.

En ce qui concerne les données cliniques, l'analyse des cas post-AMM signalés depuis l'autorisation de mise sur le marché a mis en évidence des éléments qui soutiendraient l'existence d'une relation de cause à effet entre la survenue d'un allongement de l'intervalle QT/de torsades de pointe (TdP) chez les patients, principalement chez ceux présentant des facteurs de risque pour ces événements, et la prise de médicaments contenant du fenspiride. En outre, des éléments non spécifiques tels que syncopes, pertes de connaissance, tachycardie et palpitations, pouvant être des signes et symptômes de TdP (entre autres), ont été observés dans un nombre significatif de cas. Il est souligné que l'absence de diagnostic par ECG est fréquente dans ces cas, ce qui entraîne une incertitude significative sur l'incidence réelle des TdP.

En résumé, sur la base des essais non cliniques réalisés sur les marqueurs de substitution acceptés des TdP, à savoir le blocage du courant de queue d'hERG et l'allongement de l'intervalle QT/QTc, ainsi que des notifications spontanées post-AMM de cas confirmés de TdP, d'allongement de QT et d'arythmie/fibrillation ventriculaire, un risque d'allongement de l'intervalle QT, un potentiel pro-arythmogène et un risque associé de TdP sont considérés comme confirmés lors de l'utilisation du fenspiride.

Compte tenu de la gravité des événements de TdP, qui peuvent entraîner une issue fatale, une analyse approfondie des risques pour chaque patient serait essentielle avant l'instauration d'un traitement par fenspiride. Toutefois, certains facteurs de risque de TdP tels que le syndrome du QT long congénital sont généralement silencieux et imprévisibles. En outre, la réalisation d'un ECG ou la mesure des taux de potassium ou de magnésium n'est pas jugée proportionnée dans le cadre d'un dépistage préalable au traitement, pour un médicament utilisé uniquement pour traiter les symptômes bénins de maladies généralement auto-limitantes, et n'est pas non plus réalisable dans la pratique clinique. Le PRAC a ajouté qu'au vu de la faible marge de sécurité calculée à des doses inférieures à la dose d'effet thérapeutique, la réduction de la dose ne permettrait pas de ramener le risque à un niveau acceptable.

En conclusion, aucune mesure réalisable et efficace qui permettrait de réduire ce risque à un niveau acceptable n'a été dégagée. Par conséquent, le PRAC a conclu que le risque d'allongement de l'intervalle QT, le potentiel pro-arythmogène et le risque associé de TdP l'emportent sur les bénéfices du fenspiride pour la (les) indication(s) autorisée(s). Le PRAC a noté que le titulaire de l'AMM du médicament d'origine était parvenu à la même conclusion.

Le PRAC a estimé que, compte tenu des données disponibles, la production de preuves supplémentaires par une évaluation clinique approfondie des QT/QTc conformément à la directive ICH E14 ne serait pas justifiée et ne permettrait pas de définir une population de patients pour laquelle les bénéfices pourraient l'emporter sur les risques.

En outre, le PRAC n'a pu établir déterminer condition dont la réalisation permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour ces médicaments chez une population de patients définie. Par

conséquent, le PRAC a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du fenspiride.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure visée à l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant du fenspiride (voir annexe 1).
- Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles pour les médicaments contenant du fenspiride au regard du risque d'allongement de l'intervalle QT. Ces données comprenaient les résultats d'études non cliniques et des rapports de cas post-AMM ainsi que des études d'efficacité publiées soumises par les titulaires d'AMM, communiquées par les parties prenantes et fournies par l'EMA.
- Le PRAC a estimé que l'utilisation du fenspiride est associée à un risque d'allongement de l'intervalle QT et que, par conséquent, ce médicament a un potentiel pro-arythmogène et présente un risque de torsade de pointes (TdP). L'allongement de l'intervalle QT et les TdP sont des événements imprévisibles et potentiellement mortels qui constituent une préoccupation de sécurité majeure, en particulier au vu des symptômes bénins pour lesquels les médicaments contenant du fenspiride sont indiqués.
- Étant donné que ces médicaments ne sont utilisés que pour traiter des symptômes bénins, le PRAC a estimé qu'aucune mesure réalisable et proportionnée ne permettrait d'identifier efficacement les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de TdP et que, par conséquent, aucune mesure de réduction des risques en la matière ne pouvait être mise en œuvre dans la pratique clinique. Aucune autre mesure appropriée permettant de réduire le risque d'allongement de l'intervalle QT à un niveau acceptable n'a été dégagée.
- En outre, le PRAC n'a pu déterminer aucune condition applicable à l'autorisation de mise sur le marché dont la réalisation permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour ces médicaments chez une population de patients définie,

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du fenspiride n'est plus favorable.

Aussi, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du fenspiride.

Position du CMDh

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Le CMDh a examiné les arguments présentés par écrit par l'un des titulaires d'AMM (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) et conclu que tous les éléments pertinents avaient déjà été pris en considération par le PRAC. Les conclusions du PRAC ne sont donc pas affectées.

En conséquence, le CMDh estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du fenspiride n'est pas favorable. Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CMDh recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du fenspiride.