

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

I risultati recentemente disponibili di due studi preclinici hanno dimostrato che fenspiride è in grado di indurre *in vitro* un'inibizione della corrente di coda dell'hERG e di aumentare gli intervalli del QT corretto (QTc) nel cuore isolato e perfuso di porcellini d'India. I margini di sicurezza calcolati tra la concentrazione di inibizione dell'hERG e la concentrazione plasmatica terapeutica efficace si sono rivelati inferiori al margine minimo accettabile proposto in letteratura per la somministrazione negli esseri umani. L'autorità competente francese (ANSM) ha ritenuto che tali risultati, insieme ai dati di farmacovigilanza, avallino il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc in questi pazienti. Tenendo conto che fenspiride è indicato per il trattamento di sintomi benigni e della gravità del rischio di prolungamento imprevedibile del QT che determinerebbe un potenziale proaritmico negli esseri umani, l'ANSM ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti fenspiride non è più favorevole nel trattamento dei sintomi connessi alle malattie broncopolmonari e ha sospeso le autorizzazioni all'immissione in commercio dei suddetti medicinali.

L'8 febbraio 2019, l'autorità competente francese (ANSM) ha pertanto avviato una procedura d'urgenza dell'Unione ai sensi dell'articolo 107 decies della direttiva 2001/83/CE, risultante dai dati di farmacovigilanza, e ha fatto richiesta al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni riguardanti il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti fenspiride e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione il 16 maggio 2019 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

I medicinali contenenti fenspiride sono autorizzati a livello nazionale per il trattamento dei sintomi (ad esempio, tosse ed espettorazione) relativi alle malattie broncopolmonari.

Il PRAC ha preso in considerazione tutti i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ricevuti dalle parti interessate e forniti dall'EMA, ovvero i risultati dello studio preclinico richiesto di cui sopra (Aptuit), di altri due studi preclinici e relazioni dei casi di post-immissione in commercio, nonché studi di efficacia pubblicati.

Nello studio Aptuit, fenspiride ha dimostrato *in vitro* di bloccare i canali hERG a dosi superiori a quelle terapeutiche in un sistema di espressione eterologo, con un valore IC_{50} pari a 15,14 μM . Sussiste la possibilità che il valore IC_{50} sia sovrastimato (vale a dire, esperimenti eseguiti a temperatura ambiente, concentrazione esterna di K^+ in ambiente sconosciuta, nessuna perfusione di cellule DMSO prima dell'aggiunta di fenspiride nel DMSO ma sottrazione del relativo effetto) e che fenspiride possa risultare un bloccante più potente dei canali hERG rispetto a quanto mostrato *in vitro*. I margini di sicurezza calcolati tra l' IC_{50} dell'hERG ottenuta e la concentrazione plasmatica terapeutica efficace per fenspiride, sono risultati inferiori al margine di sicurezza minimo accettabile proposto in letteratura (tra 6 e 26, a seconda della forma farmaceutica/dose somministrata e del regime di somministrazione). Questi margini molto bassi possono anche essere stati sovrastimati (vale a dire che non sono state determinate le concentrazioni plasmatiche corrispondenti alle dosi massime giornaliere, non è chiaro se l'analisi sia stata effettuata a concentrazioni plasmatiche allo stato di equilibrio o meno). Inoltre, non sono stati mostrati effetti protettivi per quanto riguarda l'induzione delle aritmie a torsione di punta (blocco di Nav1.5 e dei canali cardiaci Ca^{2+} di tipo L) per fenspiride.

È stato inoltre dimostrato in un recente studio *ex vivo* condotto su cuori isolati di porcellini d'India che il blocco dell'hERG esercitato da fenspiride può tradursi in un prolungamento del QT in un intervallo di concentrazione simile a quello osservato nello studio dell'hERG. In questo studio, il prolungamento osservato può essere sottovalutato a causa della necessaria formula di correzione QT degli incrementi

QTc dose-dipendenti osservati, in considerazione del metodo utilizzato. Inoltre, non è stato osservato alcun effetto di fenspiride sul complesso PR o QRS dell'ECG, suggerendo che fenspiride non ha alcun effetto significativo su altri canali cardiaci né alcuna azione compensativa del blocco dell'hERG *in vivo*. Il prolungamento dell'intervallo QT/QTc non è stato accompagnato da alcun evento di aritmia o contrattura sul modello di cuore dei porcellini d'India a qualsiasi concentrazione del saggio.

Nei modelli *in silico*, fenspiride ha indotto prolungamento del QT e "post-depolarizzazioni precoci" (EAD; artefici di aritmie) in specifici modelli di stato per malattie cardiovascolari.

Per quanto riguarda i dati clinici, l'analisi dei casi segnalati post-immissione in commercio ha mostrato prove a sostegno di un'associazione causale tra la comparsa di prolungamento del QT/torsione di punta nei pazienti, per lo più con fattori di rischio per questi eventi, e il trattamento con medicinali contenenti fenspiride. Inoltre, in un numero significativo di casi si sono manifestate condizioni non specifiche di sincope, perdita di coscienza, tachicardia e palpitazioni, che possono essere (tra l'altro) segni e sintomi di torsione di punta. Si noti che è comune in questi casi una mancanza di diagnosi con ECG, il che genera una significativa incertezza sull'effettiva incidenza della torsione di punta.

In sintesi, sulla base di saggi preclinici di marcatori surrogati accettati della torsione di punta, ovvero blocco della corrente di coda dell'hERG e prolungamento dell'intervallo QT/QTc, e di relazioni spontanee post-immissione in commercio di casi confermati di torsione di punta, prolungamento del QT e fibrillazione/aritmia ventricolare, si considerano confermati il rischio di prolungamento del QT, un potenziale proaritmico e il rischio associato di torsione di punta con l'uso di fenspiride.

Considerando la gravità della torsione di punta che può determinare un esito fatale, sarebbe fondamentale per ogni singolo paziente un'analisi dei rischi approfondita prima di iniziare un trattamento con fenspiride. Tuttavia, alcuni fattori di rischio della torsione di punta come la sindrome congenita del QT lungo sono solitamente inespressi e imprevedibili. Inoltre, l'esecuzione di un ECG o la misurazione dei livelli di potassio o di magnesio non è considerata adeguata nello screening di pretrattamento di un medicinale utilizzato esclusivamente per trattare sintomi benigni di condizioni generalmente autolimitanti, né fattibile nella pratica clinica. Il PRAC ha inoltre osservato che, in considerazione del basso margine di sicurezza calcolato a dosi inferiori rispetto alla dose terapeutica efficace, la riduzione della suddetta dose non consentirebbe di ridurre il rischio a un livello accettabile.

In conclusione, non è stato possibile individuare misure fattibili ed efficaci che minimizzassero tale rischio a un livello accettabile. Pertanto, il PRAC ha concluso che il rischio di prolungamento del QT, il potenziale proaritmico e il rischio associato di torsione di punta superano i benefici di fenspiride nelle indicazioni autorizzate. Il PRAC ha osservato che questa conclusione è stata raggiunta anche dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale originatore.

Il PRAC ha ritenuto che, alla luce dei dati disponibili, la generazione di prove supplementari mediante uno studio clinico approfondito sul QT/QTc in conformità alle linee guida ICH E14 non sarebbe giustificata e non consentirebbe di identificare una determinata popolazione di pazienti in cui i benefici potrebbero essere superiori ai rischi.

Inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare una o più condizioni tali da dimostrare, qualora soddisfatte, un rapporto rischi/benefici positivo per questi medicinali in una determinata popolazione di pazienti. Pertanto, il PRAC ha raccomandato la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti fenspiride.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- il PRAC ha esaminato la procedura di cui all'articolo 107 decies della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti fenspiride (cfr. allegato I);

- il PRAC ha esaminato la totalità dei dati disponibili relativi ai medicinali contenenti fenspiride in relazione al rischio di prolungamento del QT, ovvero i risultati di studi preclinici e le relazioni dei casi di post-immissione in commercio nonché studi di efficacia pubblicati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dalle parti interessate e forniti dall'EMA;
- il PRAC ha ritenuto che l'uso di fenspiride è associato a un rischio di prolungamento del QT, e quindi presenta un potenziale proaritmico e un rischio di torsione di punta (TdP). Il prolungamento del QT e la torsione di punta sono condizioni imprevedibili e potenzialmente letali che costituiscono un importante timore sulla sicurezza, soprattutto in considerazione dei sintomi benigni per il cui trattamento i medicinali contenenti fenspiride sono utilizzati;
- tenendo conto del fatto che questi medicinali vengono utilizzati esclusivamente per trattare sintomi benigni, il PRAC ha ritenuto che nessuna misura fattibile e adeguata consentirebbe di identificare efficacemente i pazienti con fattori di rischio relativi al prolungamento del QT e alla torsione di punta e che, pertanto, nella pratica clinica non è possibile attuare le relative misure di minimizzazione del rischio. Non sono state individuate altre misure idonee al fine di ridurre il rischio di prolungamento del QT a un livello accettabile;
- inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare una condizione o condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio tali da dimostrare, qualora soddisfatte, un rapporto rischi/benefici positivo per questi medicinali in una determinata popolazione di pazienti.

Il comitato ritiene, di conseguenza, che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti fenspiride non sia più favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti fenspiride.

Posizione del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Il CMDh ha esaminato le argomentazioni presentate per iscritto da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) e ha concluso che tutti gli elementi pertinenti erano già stati presi in considerazione dal PRAC. Pertanto, le conclusioni del PRAC non sono inficiate.

Il CMDh ritiene, di conseguenza, che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti fenspiride non sia favorevole. Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CMDh raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti fenspiride.