

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Ir-riżultati disponibbli għodda ta' żewġ studji mhux kliniċi wrew li fenspiride jista' jinduċi inibizzjoni ta' kurrent fid-denb ta' hERG *in vitro*, u jżid l-intervalli ta' QT (QTc) ikkorreġuti fil-qalb tal-fenek tal-Indi iżolata u perfuża. Il-marġini tas-sigurtà kkalkulati bejn il-konċentrazzjoni ta' inibizzjoni hERG u l-konċentrazzjoni fil-plażma terapewtika effettiva kienu inqas mill-marġini aċċettabbli l-aktar baxx propost fil-letteratura għal għoti fil-bnedmin. L-Awtorità Kompetenti Franciża (ANSM) qieset li dawn ir-riżultati flimkien mad-dejta tal-farmakoviġilanza jappoġġaw ir-riskju ta' titwil tal-intervall QTc f'dawn il-pazjenti. Filwaqt li jitqies li fenspiride huwa indikat biex jikkura sintomi beninni u l-gravità tar-riskju ta' titwil mhux prevedibbli tal-QT li jwassal għal potenzjal proaritmiku fil-bniedem, l-ANSM ikkonkludiet li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom fenspiride m'għadux favorevoli fil-kura ta' sintomi relatati ma' mard bronkopulmonari, u ssospendiet l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti.

Għalhekk, fit-8 ta' Frar 2019, l-Awtorità Kompetenti Franciża (ANSM) tat bidu għal proċedura tal-Unjoni urġenti skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat ta' dejta tal-farmakoviġilanza, u talbet lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq, fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom fenspiride u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fis-16 ta' Mejju 2019 li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Il-prodotti mediċinali li fihom fenspiride huma awtorizzati fuq livell nazzjonali għall-kura tas-sintomi (eż. soġħla u eskorazzjoni) relatati ma' mard bronkopulmonari.

Il-PRAC ikkunsidra d-dejta kollha ppreżentata mill-MAHs, irċevuta mill-partijiet ikkonċernati u pprovduta mill-EMA. Dan inkluda r-riżultati tal-istudju mhux kliniku mitlub imsemmi hawn fuq (Aptuit), żewġ studji oħra mhux kliniċi u rapporti tal-każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq kif ukoll studji ppubblikati dwar l-effikaċja.

Fenspiride intwera fl-istudju Aptuit li jimblokka l-kanali hERG b'dożi supratherapewtiċi *in vitro* f'sistema ta' espressjoni eterologa, b'valur ta' IC₅₀ ta' 15.14 µM. Hemm possibbiltà li l-valur tal-IC₅₀ ikun sopravvalutat (jiġifieri esperimenti mwettqa f'temperatura ambjentali, konċentrazzjoni esterna K + f'dak li ilu mhux magħruf, l-ebda perfużjoni ta' ċelloli DMSO qabel ma jiżdied fenspiride f'DMSO iżda jnaqqas l-effett ta' DMSO) u fenspiride jista' jkun imblokkatur aktar b'saħħtu tal-kanali hERG minn daww murija *in vitro*. Il-marġini tas-sigurtà kkalkulati bejn l-IERG IC₅₀ miksub u l-konċentrazzjoni fil-plażma terapewtika effettiva għal fenspiride, kienet taħt l-aktar marġni baxx tas-sigurtà aċċettabbli propost fil-letteratura (bejn 6 u 26, skont l-għamla farmaċewtika/doża mogħtija u l-iskeda tal-għoti). Dawn il-marġni baxxi ħafna setgħu kienu wkoll sopravvalutati (jiġifieri l-konċentrazzjonijiet fil-plażma li jikkorrispondu għal dożi massimi ta' kuljum ma ġewx iddeterminati, mhux ċar jekk l-analiżi twettqitx f'konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jew le). Barra minn hekk, l-ebda effett protettiv rigward l-iskattar ta' aritmiji TdP (imblokk ta' Nav1.5 u kanali Ca²⁺ tat-tip L kardijaċi) ma ntweraw għal fenspiride.

Intwera wkoll fi studju *ex vivo* riċenti dwar il-qalb iżolati tal-fniek tal-Indi li l-imblokk tal-hERG eżerċitat minn fenspiride jista' jirriżulta f'titwil tal-QT f'medda ta' konċentrazzjoni simili kif ġie osservat fl-istudju hERG. It-titwil osservat jista' jiġi sottovvalutat f'dan l-istudju minħabba l-formula ta' korrezzjoni tal-QT meħtieġa tal-amentazzjonijiet tal-QTc osservati li jiddependu mid-doża, fid-dawl tal-metodu użat. Barra minn hekk, l-ebda effett ta' fenspiride ma ġie osservat fuq il-PR jew il-kumpless QRS tal-ECG, li jissuġġerixxi li fenspiride m'għandu l-ebda effett sinifikanti fuq kanali kardijaċi oħrajn u l-ebda azzjoni

kumpensatorja ta' imblokk hERG *in vivo*. It-titwil tal-intervall QT/QTc ma kienx akkumpanjat minn xi avveniment ta' aritmija jew kuntratt fuq il-mudell tal-qalb tal-fenek tal-Indi fi kwalunkwe konċentrazzjoni ta' assaġġ.

F'mudelli *in silico*, fenspiride indotta titwil tal-QT u "wara d-depolarizzazzjonijiet bikrin" (EADs; generaturi arritmiċi) f'mudelli tal-istat tal-marda kardjovaskulari speċifiċi.

Rigward id-dejta klinika, l-analiżi ta' każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq irrappurtati wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq uriet evidenza biex tappoġġja assoċjazzjoni kawżali bejn l-okkorrenza ta' titwil tal-QT/TdP fil-pazjenti, l-aktar b'fatturi ta' riskju għal dawn l-avvenimenti, u l-kura bi prodotti mediċinali li fihom fenspiride. Barra minn hekk, termini mhux speċifiċi ta' sinkope, telf mis-sensi, takkikardija u palpitazzjonijiet li jistgħu (fost oħrajn) ikunu sinjali u sintomi ta' TdP kienu preżenti f'għadd sinifikanti ta' każijiet. Ta' min jinnota li n-nuqqas ta' dijanjożi tal-ECG huwa komuni f'dawn il-każijiet, li jiġġenera incertezza sinifikanti dwar l-incidenza attwali tat-TdP.

Fil-qosor abbażi ta' assaġġi mhux kliniċi tal-markaturi surrogati aċċettati ta' TdP, jiġifieri imblokk tal-kurrenti fid-denb ta' hERG u titwil tal-intervall QT/QTc, u fuq rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' każijiet ikkonfermati ta' TdP, titwil tal-QT u fibrillazzjoni/aritmija ventrikulari, ir-riskju ta' titwil tal-QT, potenzjal proaritmiku u r-riskju assoċjat ta' TdP huwa kkunsidrat bħala kkonfermat bl-użu ta' fenspiride.

Meta titqies il-gravità tat-TdP li tista' twassal għal riżultat fatali, analiżi tar-riskju bir-reqqa tkun essenzjali għal kull pazjent individwali qabel il-bidu tal-kura bi fenspiride. Madankollu, xi fatturi ta' riskju ta' TdP bħas-sindrome ta' QT twil konġenitali huma normalment siekta u imprevedibbli. Barra minn hekk, it-tweġġ ta' ECG jew kejl tal-livelli ta' potassju jew manjeżju la huwa meqjus proporzjonalment fl-iskrinjar ta' qabel il-kura għal prodott mediċinali li jintuża biss biex jikkura sintomi beninni li ġeneralment ikollhom kondizzjonijiet li jillimitaw lilhom infushom, u lanqas ma huwa fattibbli fil-prassi klinika. Il-PRAC innota wkoll li fid-dawl tal-margni tas-sigurtà baxx ikkalkulat b'dożi taħt id-doża ta' effett terapewtiku, it-tnaqqis tad-doża ma jippermettix li r-riskju jitnaqqas għal livell aċċettabbli.

Bħala konklużjoni, l-ebda miżura fattibbli u effettiva ma tista' tiġi identifikata li timminimizza dan ir-riskju għal livell aċċettabbli. Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li r-riskju ta' titwil tal-QT, il-potenzjal proaritmiku u r-riskju assoċjat ta' TdP huma akbar mill-benefiċċji ta' fenospiride fl-indikazzjoni(jiet) awtorizzata(i) tiegħu. Il-PRAC innota li din il-konklużjoni ntlahqet ukoll mill-MAH tal-orġinatur.

Il-PRAC ikkunsidra li fid-dawl tad-dejta disponibbli, il-ġenerazzjoni ta' evidenza addizzjonali permezz ta' studju kliniku fid-dettall tal-QT/QTc ICH E14 ma tkunx iġġustifikata u ma tippermettix l-identifikazzjoni ta' popolazzjoni tal-pazjenti definita li fiha l-benefiċċji jistgħu jkunu akbar mir-riskji.

Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika l-kondizzjoni(jiet) li jekk tiġi (jiġu) ssodisfata(i) turi (juru) bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal dawn il-prodotti f'popolazzjoni tal-pazjenti definita. Konsegwentement, il-PRAC jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom fenspiride.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, għall-prodotti mediċinali li fihom fenspiride (ara l-Anness I).
- Il-PRAC irreveda t-totalità tad-dejta disponibbli għall-prodotti mediċinali li fihom fenspiride fir-rigward tar-riskju ta' titwil tal-QT. Dan inkluda r-riżultati ta' studji mhux kliniċi u rapporti tal-każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq kif ukoll studji dwar l-effikaċja ppubblikati ppreżentati mill-MAHs, mill-partijiet ikkonċernati u pprovduti mill-EMA.

- Il-PRAC ikkunsidra li l-użu ta' fenspiride huwa assoċjat ma' riskju ta' titwil tal-QT, u għalhekk għandu potenzjal proarritmiku u jippreżenta riskju ta' Torsade de Pointes (TdP). It-titwil tal-QT u t-TdP huma kondizzjonijiet imprevedibbli u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jikkostitwixxu tħassib ewlieni dwar is-sigurtà, partikolarment minħabba s-sintomi beninni li biex jiġu kkurati jintużaw prodotti mediċinali li fihom fenspiride.
- Meta jitqies li dawn il-prodotti mediċinali jintużaw biss biex jikkuraw sintomi beninni, il-PRAC ikkunsidra li l-ebda miżura fattibbli u proporzjonata ma tippermetti b'mod effettiv li jiġu identifikati pazjenti b'fatturi ta' riskju għal titwil tal-QT u TdP, u li għalhekk kwalunkwe miżura relatata mal-imminimizzar tar-riskju ma setgħetx tiġi implimentata fil-prassi klinika. Ma giet identifikata l-ebda miżura xierqa oħra li tnaqqas ir-riskju ta' titwil tal-QT għal livell aċċettabbli.
- Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika l-kondizzjoni(jiet) għall-awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq li jekk tiġi (jiġu) ssodisfata(i) turi (juru) bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal dawn il-prodotti f'popolazzjoni tal-pazjenti definita.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom fenspiride m'għadux favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom fenspiride.

Pożizzjoni tas-CMDh

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Is-CMDh qies l-argumenti ppreżentati bil-miktub minn MAH wieħed (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) u kkonkluda li l-elementi rilevanti kollha kienu diġà ġew ikkunsidrati mill-PRAC. Għalhekk, il-konklużjonijiet tal-PRAC mhumiex affettwati.

Bħala konsegwenza, is-CMDh jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom fenspiride m'għadux favorevoli. Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CMDh jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom fenspiride.