

**Aneks II**  
**Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

Nowo udostępnione wyniki dwóch badań nieklinicznych wykazały, że fenspiryd może powodować zahamowanie przepływu prądu resztkowego (ang. tail current) w kanałach hERG *in vitro* oraz wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) w wyizolowanym i perfundowanym sercu świnki morskiej. Wyliczone wartości marginesu bezpieczeństwa między stężeniem hamującym hERG a skutecznym stężeniem terapeutycznym w osoczu były niższe od najniższego dopuszczalnego marginesu zaproponowanego w piśmiennictwie w przypadku podawania produktu u ludzi. Właściwy organ we Francji (ANSM) uznał, że wyniki te w połączeniu z danymi uzyskanymi w ramach nadzoru na bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych potwierdzają ryzyko wydłużenia odstępu QTc u tych pacjentów. Wziąwszy pod uwagę fakt, że fenspiryd jest wskazany do stosowania w leczeniu łagodnych objawów, a także uwzględniając poważny charakter nieprzewidywalnego wydłużenia odstępu QT o potencjale arytmogennym u ludzi ANSM stwierdziła, iż stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających fenspiryd przestał być korzystny w leczeniu objawów związanych z chorobami oskrzeli i płuc, i zawiesiła pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tych produktów.

Dlatego dnia 8 lutego 2019 r. właściwy organ we Francji (ANSM) wszczął unijną procedurę w trybie pilnym na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE z powodu danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych i zwrócił się do PRAC z wnioskiem o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających fenspiryd oraz o wydanie zalecenia w sprawie tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

W dniu 16 maja 2019 r. PRAC przyjął zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Produkty lecznicze zawierające fenspiryd zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych do stosowania w leczeniu objawów (np. kaszlu i odkrztuszania wydzieliny) związanych z chorobami oskrzeli i płuc.

PRAC rozważył wszystkie dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne, otrzymane od stron zainteresowanych i dostarczone przez Europejską Agencję Leków (EMA). Zalicza się do nich wyniki wspomnianego wyżej wymaganego badania nieklinicznego (Aptuit), dwóch innych badań nieklinicznych oraz opisy przypadków zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także opublikowane badania skuteczności.

W badaniu Aptuit wykazano, że fenspiryd w dawkach supratherapeutycznych blokuje kanały hERG *in vitro* w systemie ekspresji heterologicznej, przy czym wartość  $IC_{50}$  wynosi 15,14  $\mu M$ . Istnieje możliwość przeszacowania wartości  $IC_{50}$  (doświadczenia wykonywane w temperaturze pokojowej; zewnętrzne stężenie  $K^+$  w nieznanym środowisku; pominięcie omycia komórek DMSO przed dodaniem fenspirydu rozpuszczonego w DMSO, co jeszcze umniejsza wpływ DMSO), a fenspiryd może być silniejszym inhibitorem kanałów hERG niż to wykazano w badaniach *in vitro*. Wyliczone wartości marginesów bezpieczeństwa między otrzymanym  $IC_{50}$  hERG a skutecznym stężeniem terapeutycznym fenspirydu w osoczu były niższe od najniższego dopuszczalnego marginesu bezpieczeństwa zaproponowanego w piśmiennictwie (od 6 do 26, zależnie od podanej postaci farmaceutycznej/dawki i schematu podawania). Te bardzo małe marginesy również mogły być przeszacowane (nie ustalono stężeń osoczowych odpowiadających maksymalnym dawkom dobowym; nie jest jasne, czy analizę przeprowadzono przy stężeniach osoczowych stanu stacjonarnego, czy nie). Ponadto nie wykazano dla fenspirydu działania ochronnego dotyczącego wyzwalania zaburzeń rytmu serca typu „torsade de pointes” (TdP) (blokada kanałów Nav1.5 i kanałów  $Ca^{2+}$  typu L w sercu).

W przeprowadzonym niedawno badaniu *ex vivo* z użyciem wyizolowanych serc świnek morskich wykazano także, że blokada kanałów hERG przez fenspiryd w zakresie stężeń podobnym do obserwowanego w badaniu hERG może przekładać się na wydłużenie odstępu QT. Stwierdzone w tym badaniu wydłużenie odstępu może być niedoszacowane ze względu na konieczną korektę obserwowanego zależnego od dawki wydłużenia odstępu QTc według wzoru z uwagi na wykorzystaną metodę. Ponadto nie zauważono żadnego wpływu fenspirydu na odstęp PR ani zespół QRS w zapisie EKG, co wskazuje na brak istotnego wpływu fenspirydu na inne kanały w sercu i brak wyrównawczego efektu zahamowania kanałów hERG *in vivo*. Wydłużeniu odstępu QT/QTc nie towarzyszyły żadne epizody zaburzeń rytmu ani skurcz serca świnki morskiej w modelu zwierzęcym przy jakimkolwiek stężeniu analitycznym.

W modelach *in silico* fenspiryd powodował wydłużenie odstępu QT i wywoływał „wczesne potencjały następcze” (ang. early afterdepolarizations, EAD; markery zaburzeń rytmu serca) w określonych modelach chorób sercowo-naczyniowych.

Jeśli chodzi o dane kliniczne, w analizie przypadków zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazano dowody potwierdzające związek przyczynowo-skutkowy między występowaniem wydłużenia odstępu QT/TdP (przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia tych zdarzeń) a stosowaniem produktów leczniczych zawierających fenspiryd. Ponadto w istotnej liczbie przypadków zgłaszano incydenty opisywane terminami nieswoistymi, takimi jak omdlenie, utrata przytomności, częstoskurcz i kołatanie serca, które mogą być (między innymi) przedmiotowymi i podmiotowymi objawami TdP. Należy zauważyć, że w tych przypadkach częstym zjawiskiem jest brak rozpoznania w EKG, co w istotny sposób nie pozwala określić rzeczywistej częstości występowania TdP.

W konsekwencji, na podstawie oznaczeń przyjętych zastępczych markerów TdP (tj. zahamowania przepływu prądu resztkowego w kanałach hERG i wydłużenia odstępu QT/QTc) w badaniach nieklinicznych oraz spontanicznych zgłoszeń potwierdzonych przypadków TdP, wydłużenia odstępu QT i migotania komór/nierówności w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, ryzyko wydłużenia odstępu QT, arytmogenny potencjał i towarzyszące mu ryzyko wystąpienia TdP uważa się za potwierdzone w związku ze stosowaniem fenspirydu.

Biorąc pod uwagę poważny charakter częstoskurczu TdP, który może mieć skutki śmiertelne, u każdego pacjenta niezbędna byłaby dokładna analiza ryzyka przed rozpoczęciem leczenia fenspirydem. Jednak niektóre czynniki ryzyka TdP, takie jak zespół wydłużonego QT, są zazwyczaj bezobjawowe i nieprzewidywalne. Ponadto przesiewowych badań EKG i oznaczeń stężeń potasu lub magnezu wykonywanych przed leczeniem nie uważa się za działania adekwatne w przypadku produktu leczniczego stosowanego wyłącznie w leczeniu łagodnych objawów schorzeń o na ogół samoograniczającym się charakterze, ani za możliwe do zrealizowania w praktyce klinicznej. PRAC zauważył dodatkowo, że z uwagi na niewielki margines bezpieczeństwa wyliczony w przypadku dawek niższych od dawki wywołującej efekt terapeutyczny, zmniejszenie dawki nie umożliwiłoby ograniczenia ryzyka do dopuszczalnego poziomu.

W efekcie, nie dałoby się określić realnych ani skutecznych środków, które mogłyby zminimalizować to ryzyko do dopuszczalnego poziomu. Dlatego PRAC uznał, że ryzyko wydłużenia odstępu QT, arytmogenny potencjał i towarzyszące mu ryzyko wystąpienia TdP przewyższają korzyści związane ze stosowaniem fenspirydu w zatwierdzonych wskazaniach. PRAC zauważył, że do takiego wniosku doszedł również podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oryginalnego produktu leczniczego.

PRAC uznał, że w świetle dostępnych danych pozyskania dodatkowych dowodów w wyniku przeprowadzenia szczegółowego badania klinicznego dotyczącego QT/QTc zgodnie z wytycznymi ICH E14 nie byłoby uzasadnione i nie umożliwiłoby określenia konkretnej grupy pacjentów, u których korzyści mogłyby przewyższyć ryzyko.

Poza tym, PRAC nie mógłby określić warunków, których spełnienie umożliwiłoby wykazanie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla tych produktów w konkretnej grupie pacjentów. Dlatego też PRAC zalecił unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających fenspiryd.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Zważywszy, że:

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE dla produktów leczniczych zawierających fenspiryd (patrz Aneks I).
- PRAC dokonał analizy całości dostępnych danych dotyczących produktów leczniczych zawierających fenspiryd pod kątem ryzyka wydłużenia odstępu QT. Zalicza się do nich wyniki badań nieklinicznych oraz opisy przypadków zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, a także opublikowane badania skuteczności przedstawione przez podmioty odpowiedzialne, strony zainteresowane i dostarczone przez EMA.
- PRAC stwierdził, że stosowanie fenspirydu wiąże się z ryzykiem wydłużenia odstępu QT i dlatego ma potencjał arytmogenny i zagraża wystąpieniem wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu „torsade de pointes” (TdP). Wydłużenie odstępu QT i TdP to zaburzenia niemożliwe do przewidzenia i potencjalnie groźne dla życia stanowiące poważne zagrożenie bezpieczeństwa, zwłaszcza biorąc pod uwagę łagodne objawy, w leczeniu których zwykle stosuje się produkty lecznicze zawierające fenspiryd.
- Zważywszy, że te produkty lecznicze stosowane są jedynie w leczeniu łagodnych objawów, PRAC uznał, iż żadne realne i adekwatne środki nie umożliwiłyby skutecznej identyfikacji pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz wystąpienia TdP i że z tego względu żadnych stosownych działań mających na celu minimalizację ryzyka nie da się wdrożyć w praktyce klinicznej. Nie określono innych właściwych środków, które mogłyby ograniczyć ryzyko wydłużenia odstępu QT do dopuszczalnego poziomu.
- Poza tym, PRAC nie mógłby określić warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, których spełnienie umożliwiłoby wykazanie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla tych produktów w konkretnej grupie pacjentów.

W związku z tym Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających fenspiryd przestał być korzystny.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, Komitet zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających fenspiryd.

### **Opinia CMDh**

Po analizie zalecenia PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

Grupa koordynacyjna CMDh rozważyła argumenty przedstawione na piśmie przez jeden podmiot odpowiedzialny (Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.) i stwierdziła, że wszystkie stosowne elementy już zostały uwzględnione przez PRAC. Dlatego też nie ma to wpływu na wnioski PRAC.

W związku z tym CMDh uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających fenspiryd nie jest korzystny. Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CMDh zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających fenspiryd.