

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Os resultados recentemente disponíveis de dois estudos não clínicos mostraram que a fenspirida pode induzir uma inibição da corrente de cauda do hERG *in vitro* e aumentar os intervalos QTc corrigidos (QTc) no coração isolado e perfundido de cobaias. As margens de segurança calculadas entre a concentração de inibição do hERG e a concentração plasmática terapêutica eficaz situavam-se abaixo da margem aceitável mais baixa proposta na literatura para administração em seres humanos. A autoridade competente francesa (ANSM) considerou que estes resultados, em conjunto com os dados de farmacovigilância, sustentam o risco de prolongamento do intervalo QTc nestes doentes. Tendo em conta que a fenspirida está indicada para o tratamento de sintomas benignos e a gravidade do risco de prolongamento imprevisível do intervalo QT levar a um potencial pró-arritmico no ser humano, a ANSM concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fenspirida deixou de ser favorável no tratamento dos sintomas relacionados com doenças broncopulmonares e suspendeu as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos.

Por conseguinte, em 8 de fevereiro de 2019, a autoridade competente francesa (ANSM) iniciou um procedimento de consulta urgente na União ao abrigo do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fenspirida e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 16 de maio de 2019 que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Os medicamentos que contêm fenspirida estão autorizados a nível nacional para o tratamento de sintomas (por ex., tosse e expetoração) relacionados com doenças broncopulmonares.

O PRAC analisou todos os dados apresentados pelos titulares da AIM, recebidos das partes interessadas e fornecidos pela EMA. Tal incluiu os resultados do estudo não clínico solicitado acima mencionado (Aptuit), dois outros estudos não clínicos e relatórios de casos pós-comercialização, bem como estudos de eficácia publicados.

O estudo Aptuit demonstrou que a fenspirida bloqueia os canais hERG em doses supraterapêuticas *in vitro* num sistema de expressão heterólogo, com um valor do IC₅₀ de 15,14 µM. Existe a possibilidade de o valor do IC₅₀ ser sobrestimado (isto é, experiências realizadas à temperatura ambiente, concentração externa de K⁺ no meio desconhecido, ausência de perfusão de células com DMSO antes da adição da fenspirida no DMSO, subtraindo, no entanto, o efeito do DMSO) e a fenspirida poder ser um bloqueador mais potente dos canais hERG do que o demonstrado *in vitro*. As margens de segurança calculadas entre o IC₅₀ do hERG obtido e a concentração plasmática terapêutica eficaz da fenspirida situavam-se abaixo da margem de segurança aceitável mais baixa proposta na literatura (entre 6 e 26, dependendo da forma farmacêutica/dose administrada e do esquema de administração). Estas margens muito baixas podem também ter sido sobrestimadas (ou seja, as concentrações plasmáticas correspondentes às doses diárias máximas não foram determinadas, não tendo sido claro se a análise foi realizada em concentrações plasmáticas em estado estacionário ou não). Além disso, não foram demonstrados efeitos protetores relativamente ao desencadeamento de arritmias TdP (bloqueio dos canais Nav1.5 e Ca²⁺ do tipo L) para a fenspirida.

Foi igualmente demonstrado num estudo *ex vivo* recente em corações de cobaias isolados que o bloqueio do hERG exercido pela fenspirida pode traduzir-se num prolongamento do intervalo QT num intervalo de concentração semelhante ao observado no estudo do hERG. O prolongamento observado pode estar subestimado neste estudo devido à fórmula de correção do intervalo QT necessária dos

aumentos do intervalo QTc dependentes da dose observados, tendo em conta o método utilizado. Além disso, não se observou qualquer efeito da fenspirida sobre o complexo PR ou QRS do ECG, sugerindo que a fenspirida não tem um efeito significativo sobre outros canais cardíacos nem ação compensatória do bloqueio do hERG *in vivo*. O prolongamento do intervalo QT/QTc não foi acompanhado por quaisquer acontecimentos de arritmia ou contractura no modelo cardíaco da cobaia em qualquer concentração de doseamento.

Em modelos *in silico*, a fenspirida induziu o prolongamento do intervalo QT e «pós-despolarizações precoces» (EAD, early afterdepolarizations; makers arrítmicos) em modelos específicos de estado de doença cardiovascular.

Relativamente aos dados clínicos, a análise de casos pós-comercialização notificados desde a autorização de introdução no mercado revelou evidências que sustentam uma associação causal entre a ocorrência de prolongamento do intervalo QT/TdP nos doentes, principalmente com fatores de risco para estes acontecimentos, e o tratamento com medicamentos que contêm fenspirida. Adicionalmente, foram observados termos de síncope não específicos, perda de consciência, taquicardia e palpitações que podem (entre outros) ser sinais e sintomas da presença de TdP num número significativo de casos. Note-se que a falta de diagnóstico por ECG é frequente nestes casos, o que gera incertezas significativas quanto à incidência real de TdP.

Em resumos baseados em ensaios não clínicos dos marcadores substitutos aceites de TdP, isto é, bloqueio da corrente de cauda do hERG e prolongamento do intervalo QT/QTc, e em relatórios espontâneos pós-comercialização de casos confirmados de TdP, prolongamento do intervalo QT e fibrilação/arritmia ventricular, o risco de prolongamento do intervalo QT, um potencial pró-arrítmico e o risco associado de TdP são considerados confirmados com a utilização de fenspirida.

Tendo em conta a gravidade da TdP, que pode levar a um resultado fatal, seria essencial uma análise aprofundada do risco para cada doente individual antes do início do tratamento com fenspirida. No entanto, alguns fatores de risco de TdP, como a síndrome do QT longo congénito, são geralmente silenciosos e imprevisíveis. Além disso, a realização de ECG ou de medições dos níveis de potássio ou de magnésio não é considerada proporcionada na triagem pré-tratamento de um medicamento utilizado apenas para tratar sintomas benignos de condições geralmente autolimitantes, nem viável na prática clínica. O PRAC observou ainda que, tendo em conta a baixa margem de segurança calculada com doses abaixo da dose de efeito terapêutico, a redução da dose não permitiria reduzir o risco para um nível aceitável.

Em conclusão, não foi possível identificar medidas viáveis e eficazes que minimizassem este risco para um nível aceitável. Por conseguinte, o PRAC concluiu que o risco de prolongamento do intervalo QT, o potencial pró-arrítmico e o risco associado de TdP são superiores aos benefícios da fenspirida na(s) sua(s) indicação(ões) autorizada(s). O PRAC observou que esta conclusão também foi alcançada pelo titular da AIM do originador.

O PRAC considerou que, tendo em conta os dados disponíveis, a produção de evidências adicionais através de um estudo clínico exaustivo do intervalo QT/QTc segundo a norma ICH E14 não seria justificada e não permitiria identificar a população de doentes definida para os quais os benefícios poderiam ser superiores aos riscos.

Além disso, o PRAC não conseguiu identificar condições que, se cumpridas, demonstrariam uma relação benefício-risco positiva para estes medicamentos numa população de doentes definida. Consequentemente, o PRAC recomendou a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm fenspirida.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos que contêm fenspirida (ver Anexo I).
- O PRAC reviu a totalidade dos dados disponíveis sobre os medicamentos que contêm fenspirida relativamente ao risco de prolongamento do intervalo QT. Tal incluiu os resultados de estudos não clínicos e relatórios de casos pós-comercialização, bem como estudos de eficácia publicados apresentados pelos titulares da AIM, pelas partes interessadas e fornecidos pela EMA.
- O PRAC considerou que a utilização de fenspirida está associada a um risco de prolongamento do intervalo QT, pelo que tem potencial pró-arritmico e apresenta um risco de Torsade de Pointes (TdP). O prolongamento do intervalo QT e a TdP são condições imprevisíveis e potencialmente fatais que constituem uma preocupação de segurança importante, particularmente tendo em conta os sintomas benignos para os quais são utilizados os medicamentos que contêm fenspirida.
- Tendo em conta que estes medicamentos são apenas utilizados no tratamento de sintomas benignos, o PRAC considerou que nenhuma medida viável e proporcional permitiria identificar eficazmente doentes com fatores de risco de prolongamento do intervalo QT e TdP e que, por conseguinte, quaisquer medidas de minimização do risco relacionadas não poderiam ser implementadas na prática clínica. Não foi identificada qualquer outra medida adequada que reduzisse o risco de prolongamento do intervalo QT para um nível aceitável.
- Além disso, o PRAC não conseguiu identificar a(s) condição(ões) da autorização de introdução no mercado que, se preenchida(s), demonstraria(m) uma relação benefício-risco positiva para estes medicamentos numa população de doentes definida.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fenspirida deixou de ser favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm fenspirida.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

O CMDh teve em consideração os argumentos apresentados por escrito por um titular da AIM (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) e concluiu que todos os elementos relevantes já tinham sido considerados pelo PRAC. Portanto, as conclusões do PRAC não são afetadas.

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fenspirida não é favorável. Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CMDh recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm fenspirida.