

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Noile rezultate disponibile din două studii non-clinice au demonstrat că fenspirida poate induce o inhibare a curentului rezidual al canalului hERG *in vitro* și creșterea intervalelor QT corectate (QTc) la inimi izolate și perfuzate de cobai. Marjele de siguranță calculate între concentrația de inhibare a hERG și concentrația plasmatică eficientă din punct de vedere terapeutic s-au situat sub cea mai mică marjă acceptabilă propusă în literatura de specialitate pentru administrarea la om. Autoritatea competentă franceză (ANSM) a considerat că aceste rezultate, împreună cu datele de farmacovigilență, susțin riscul de prelungire a intervalului QTc la acești pacienți. Având în vedere faptul că fenspirida este indicată pentru tratarea unor simptome benigne, precum și gravitatea riscului de prelungire imprevizibilă a intervalului QT, care duce la potențial proaritmie la om, ANSM a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin fenspiridă nu mai este favorabil în tratamentul simptomelor asociate bolilor bronhopulmonare și a suspendat autorizațiile de punere pe piață pentru aceste medicamente.

Prin urmare, la 8 februarie 2019 autoritatea competentă franceză (ANSM) a declanșat o procedură de urgență la nivelul Uniunii, în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus privind raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin fenspiridă și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

PRAC a adoptat o recomandare la 16 mai 2019, care ulterior a fost analizată de CMDh în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Medicamentele care conțin fenspiridă sunt autorizate prin procedură națională pentru tratamentul simptomelor (de exemplu, tuse și expectorație) asociate bolilor bronhopulmonare.

PRAC a luat în considerare toate datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, pe cele primite de la părțile interesate și pe cele furnizate de EMA. Printre acestea s-au numărat rezultatele studiului non-clinic solicitat și menționat mai sus (Aptuit), alte două studii non-clinice și raportările de cazuri ulterioare introducerii pe piață, precum și studiile privind eficacitatea publicate.

În studiul Aptuit s-a dovedit că fenspirida blochează canalele hERG când este administrată în doze supratereapeutice *in vitro* într-un sistem de exprimare heterologă, cu valoarea IC_{50} de 15,14 μ M. Este posibil ca valoarea IC_{50} să fie supraestimată (adică, în condițiile în care experimentele sunt realizate la temperatura camerei, cu concentrația exterioară de K^+ din mediu necunoscută, nu a avut loc o perfuzare a celulelor cu DMSO înainte de adăugarea fenspiridei în DMSO, eliminând astfel efectul DMSO), iar fenspirida ar putea fi un blocant mai puternic al canalelor hERG decât s-a dovedit *in vitro*. Marjele de siguranță calculate între IC_{50} obținut pentru hERG și concentrația plasmatică eficientă din punct de vedere terapeutic s-au situat sub cea mai mică marjă de siguranță propusă în literatura de specialitate (între 6 și 26, în funcție de forma farmaceutică/doza administrată și de schema de administrare). Este posibil ca aceste marje foarte mici să fi fost la rândul lor supraestimate (în sensul că nu au fost determinate concentrațiile plasmatice corespunzătoare dozelor maxime zilnice și nu este clar dacă analiza s-a efectuat pe concentrații plasmatice la starea de echilibru sau nu). În plus, nu au fost dovedite efecte protectoare ale fenspiridei în privința declanșării aritmiilor de tipul torsadei vârfurilor (blocarea canalelor $Nav 1.5$ și a canalelor de Ca^{2+} de tip L de la nivel cardiac).

De asemenea, într-un studiu *ex vivo* recent pe inimi de cobai izolate s-a dovedit că blocarea hERG exercitată de fenspiridă poate duce la prelungirea intervalului QT într-un interval de concentrație asemănător celui observat în studiul hERG. Este posibil ca prelungirea observată să fie subestimată în acest studiu, din cauza formulei necesare pentru corectarea intervalului QT folosită pentru creșterile de interval QTc dependente de doză observate, având în vedere metoda utilizată. În plus, nu s-a observat

niciun efect al fenspiridei asupra segmentului PR sau a complexului QRS al ECG, ceea ce sugerează că fenspirida nu are un efect semnificativ asupra altor canale cardiace și nu are o acțiune compensatorie față de blocarea hERG *in vivo*. Prelungirea intervalului QT/QTc nu a fost însoțită de niciun eveniment aritmic sau de contractilitate pe modelul inimii de cobai la nicio concentrație testată.

La modelele *in silico*, fenspirida a indus prelungirea intervalului QT și „postdepolarizarea precoce” (PDP; declanșator de aritmii) în modelele specifice stării de boală cardiovasculară.

În privința datelor clinice, în urma analizării cazurilor ulterioare punerii pe piață raportate după eliberarea autorizației de punere pe piață au rezultat dovezi care sprijină o asociere cauzală între apariția prelungirii intervalului QT/torsadei vârfurilor la pacienți, în special la cei cu factori de risc pentru aceste evenimente, și tratamentul cu medicamente care conțin fenspiridă. În plus, într-un număr semnificativ de cazuri au fost prezenți termeni nespecfici ca sincopă, pierderea conștienței, tahicardie și palpitații, care (printre altele) pot reprezenta semne și simptome de torsadă a vârfurilor. Este de remarcat că în aceste cazuri lipsește frecvent diagnosticul ECG, ceea ce generează o incertitudine semnificativă privind incidența efectivă a torsadei vârfurilor.

În rezumat, pe baza determinărilor non-clinice ale markerilor surogat acceptați pentru torsada vârfurilor, și anume blocarea curentului rezidual al canalului hERG și prelungirea intervalului QT/QTc, și pe baza raportărilor spontane ulterioare punerii pe piață privind cazuri confirmate de torsadă a vârfurilor, prelungire a intervalului QT și fibrilație/aritmie ventriculară, se consideră a fi confirmate în asociere cu utilizarea fenspiridei riscul de prelungire a intervalului QT, un potențial proaritmie și riscul asociat de torsadă a vârfurilor.

Având în vedere gravitatea torsadei vârfurilor, care poate avea evoluție letală, ar fi esențială analizarea aprofundată a riscului pentru fiecare pacient în parte înainte de inițierea tratamentului cu fenspiridă. Chiar și în acest caz, unii factori de risc pentru torsada vârfurilor, cum ar fi sindromul QT lung congenital, sunt de obicei asimptomatici și imprevizibili. În plus, efectuarea ECG sau măsurarea nivelurilor de potasiu și magneziu ca screening anterior tratamentului nu sunt considerate nici proporționale în cazul unui medicament utilizat exclusiv pentru tratarea simptomelor benigne ale unor afecțiuni cu vindecare în general spontană, nici fezabile în practica clinică. PRAC a remarcat și faptul că reducerea dozei nu ar permite diminuarea riscului la un nivel acceptabil, având în vedere nivelul mic al marjei de siguranță calculate la doze sub nivelul celei terapeutice.

În concluzie, nu au putut fi identificate măsuri fezabile și eficiente care să reducă acest risc la un nivel minim acceptabil. Prin urmare, PRAC a concluzionat că riscul de prelungire a intervalului QT, potențialul proaritmie și riscul asociat de torsadă a vârfurilor depășesc beneficiile fenspiridei în indicația (indicațiile) sa(le) autorizată (autorizate). PRAC a remarcat că la această concluzie a ajuns și deținătorul autorizației de punere pe piață al medicamentului original.

PRAC a considerat că, având în vedere datele disponibile, nu s-ar justifica generarea unor dovezi suplimentare prin intermediul unui studiu clinic aprofundat ICH E14 privind intervalul QT/QTc, deoarece aceasta nu ar permite identificarea unei populații de pacienți definite la care beneficiile să depășească riscurile.

În plus, PRAC nu a putut identifica nicio condiție care, dacă ar fi îndeplinită, ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru aceste medicamente la o populație de pacienți definită. În consecință, PRAC a recomandat revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin fenspiridă.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât

- PRAC a avut în vedere procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin fenspiridă (vezi anexa I).
- PRAC a reevaluat toate datele disponibile pentru medicamentele care conțin fenspiridă în raport cu riscul de prelungire a intervalului QT. Printre acestea s-au numărat rezultatele studiilor non-clinice și raportările de cazuri ulterioare punerii pe piață, precum și studiile privind eficacitatea publicate, prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, de părțile interesate și de EMA.
- PRAC a considerat că utilizarea fenspiridei este asociată cu un risc de prelungire a intervalului QT și, prin urmare, are un potențial proaritmici și prezintă un risc de torsadă a vârfurilor. Prolungirea intervalului QT și torsada vârfurilor sunt afecțiuni imprevizibile și care pot pune în pericol viața, ceea ce reprezintă un motiv major de îngrijorare, în special având în vedere simptomele benigne pentru a căror tratare se utilizează medicamentele care conțin fenspiridă.
- Având în vedere că aceste medicamente se utilizează doar pentru tratarea unor simptome benigne, PRAC a considerat că nicio măsură fezabilă și proporțională nu ar permite identificarea efectivă a pacienților cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor și că, prin urmare, nu s-ar putea aplica în practica clinică nicio măsură asociată de reducere la minimum a riscului. Nu s-au identificat alte măsuri adecvate care să reducă riscul de prelungire a intervalului QT la un nivel acceptabil.
- În plus, PRAC nu a putut identifica nicio condiție pentru autorizația de punere pe piață care, dacă ar fi îndeplinită, ar demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru aceste medicamente la o populație de pacienți definită.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin fenspiridă nu mai este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, comitetul recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin fenspiridă.

Poziția CMDh

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

CMDh a analizat argumentele prezentate în scris de un DAPP (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) și a concluzionat că PRAC a luat deja în considerare toate elementele relevante. Prin urmare, concluziile PRAC nu sunt afectate.

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin fenspiridă nu este favorabil. Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, CMDh recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin fenspiridă.