

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Novo dostupné výsledky z dvoch neklinických štúdií preukázali, že fenspirid môže *in vitro* indukovať v izolovanom a perfundovanom srdci morčáťa inhibíciu prúdu v zadnej časti hERG a predĺžiť skorigované intervaly QT (QTc). Vypočítané bezpečnostné rozpätia medzi inhibičnou koncentráciou hERG a účinnou terapeutickou plazmatickou koncentráciou boli nižšie ako najnižšie prijateľné rozpätie navrhnuté v literatúre na podávanie u ľudí. Príslušný orgán vo Francúzsku (ANSM) usúdil, že tieto výsledky spolu s farmakovigilančnými údajmi podporujú riziko predĺženia intervalu QTc u týchto pacientov. Vzhľadom na to, že fenspirid je indikovaný na liečbu benígnych príznakov a vzhľadom na závažnosť rizika nepredvídateľného predĺženia intervalu QT vedúceho k proarytmickému potenciálu u človeka, dospel ANSM k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich fenspirid už nie je priaznivý pri liečbe príznakov súvisiacich s bronchopulmonálnymi ochoreniami a pozastavil povolenia na uvedenie týchto liekov na trh.

Príslušný orgán vo Francúzsku (ANSM) preto 8. februára 2019 začal naliehavý postup Únie podľa článku 107i smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov a požiadal výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich fenspirid a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 16. mája 2019 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107k smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Lieky obsahujúce fenspirid sú povolené na vnútroštátnej úrovni na liečbu príznakov (ako je napr. kašeľ a expektorácia) súvisiacich s bronchopulmonálnymi ochoreniami.

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, prijaté od zainteresovaných strán a predložené agentúrou EMA. Zahŕňalo to výsledky uvedenej požadovanej neklinickej štúdie (Aptuit), ďalších dvoch neklinických štúdií a prípadových hlásení po uvedení na trh, ako aj uverejnené štúdie účinnosti.

V štúdií Aptuit sa preukázalo, že fenspirid blokuje *in vitro* kanály hERG v supratherapeutických dávkach v systéme heterológnej expresie s hodnotou IC_{50} 15,14 μ M. Je možné, že hodnota IC_{50} je nadhodnotená (t. j. experimenty boli vykonané pri izbovej teplote, vonkajšia koncentrácia K^+ v prostredí nie je známa, bunky s DMSO neboli perfundované pred pridaním fenspiridu k DMSO, ak sa nepočíta účinok DMSO) a fenspirid mohol byť silnejším blokátorom kanálov hERG než sa preukázalo v podmienkach *in vitro*. Vypočítané bezpečnostné rozpätia medzi získanou hodnotou IC_{50} hERG a účinnou terapeutickou plazmatickou koncentráciou fenspiridu boli nižšie ako najnižšie prijateľné bezpečnostné rozpätie navrhnuté v literatúre (6 až 26, v závislosti od liekovej formy/podanej dávky a režimu podávania). Tieto veľmi nízke rozpätia mohli byť takisto nadhodnotené (t. j. neurčili sa plazmatické koncentrácie zodpovedajúce maximálnym denným dávkam a nebolo jasné, či sa analýza vykonala pri plazmatických koncentráciách v rovnovážnom stave alebo nie). Okrem toho sa nepreukázali ochranné účinky fenspiridu, pokiaľ ide o spustenie arytmii TdP (blokáda Nav1.5 a srdcových Ca^{2+} kanálov L-typu).

V nedávnej *ex vivo* štúdií na izolovaných morčacích srdciach sa tiež preukázalo, že blokáda hERG fenspiridom sa môže premietnuť do predĺženia intervalu QT v podobnom koncentračnom rozsahu, ako sa pozorovalo v štúdií hERG. Pozorované predĺženie môže byť v tejto štúdií podhodnotené vzhľadom na vzorec nevyhnutnej korekcie intervalu QT pri pozorovaných predĺženiach intervalu QTc v závislosti od dávky vzhľadom na použitú metódu. Okrem toho sa nepozoroval žiadny účinok fenspiridu na komplex PR alebo QRS EKG, z čoho vyplýva, že fenspirid nemá významný účinok na iné srdcové kanály a nemá kompenzačný účinok na blokádu hERG *in vivo*. Predĺženie intervalu QT/QTc nebolo sprevádzané

žiadnymi udalosťami arytmie alebo kontraktúry na modeli morčacieho srdca v žiadnej testovanej koncentrácii.

Na modeloch *in silico* fenspirid indukoval predĺženie intervalu QT a „včasné podepolarizácie“ (EAD; spúšťače arytmie) na modeloch konkrétnych kardiovaskulárnych ochorení.

Pokiaľ ide o klinické údaje, na základe analýzy prípadov po uvedení na trh, hlásených od vydania povolenia na uvedenie na trh, sa preukázali dôkazy na podporu príčinnej súvislosti medzi výskytom predĺženia intervalu QT/TdP u pacientov, väčšinou s rizikovými faktormi pre tieto udalosti, a liečbou liekmi obsahujúcimi fenspirid. Okrem toho, vo významnom počte prípadov boli prítomné nešpecifické výrazy synkopy, straty vedomia, tachykardie a palpitácií, ktoré môžu byť (okrem iného) prejavmi a príznakmi TdP. Konštatuje sa, že neprítomnosť EKG diagnostiky je v týchto prípadoch častá, čo vyvoláva výraznú neistotu v súvislosti so skutočným výskytom TdP.

Teda na základe neklinických testov prijatých náhradných markerov TdP, t. j. blokády prúdu zadnej časti hERG a predĺženia intervalu QT/QTc, a na základe spontánnych hlásení potvrdených prípadov TdP, predĺženia intervalu QT a fibrilácie/arytmie srdcových komôr po uvedení na trh, sa riziko predĺženia intervalu QT, proarytmický potenciál a súvisiace riziko TdP považujú pri použití fenspiridu za potvrdené.

Vzhľadom na závažnosť TdP, ktoré môžu viesť k fatálnemu výsledku, je pred začatím liečby fenspiridom nevyhnutná dôkladná analýza rizika v prípade každého individuálneho pacienta. Niektoré rizikové faktory pre TdP, ako je vrodený syndróm dlhého intervalu QT, sa však zvyčajne neprejavujú a sú nepredvídateľné. Okrem toho, vykonanie EKG alebo merania hladiny draslíka alebo horčíka sa nepovažujú za primerané pri vyšetrení pred liečbou v prípade lieku, ktorý sa používa výlučne na liečbu benígnych príznakov ochorení, ktoré zvyčajne odznejú bez liečby, ani za realizovateľné v klinickej praxi. Výbor PRAC ďalej konštatoval, že vzhľadom na nízke bezpečnostné rozpätie vypočítané pre nižšie dávky ako je dávka s terapeutickým účinkom by zníženie dávky neumožnilo zmierniť riziko na prijateľnú úroveň.

Teda nemohli sa identifikovať žiadne realizovateľné a účinné opatrenia, ktorými by sa minimalizovalo toto riziko na prijateľnú úroveň. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že riziko predĺženia intervalu QT, proarytmický potenciál a súvisiace riziko TdP prevyšujú prínosy fenspiridu v jeho schválenej indikácii (indikáciách). Výbor PRAC uviedol, že tento záver dosiahol aj držiteľ povolenia na uvedenie pôvodného lieku na trh.

Výbor PRAC usúdil, že vzhľadom na dostupné údaje by nebolo odôvodnené vygenerovanie ďalších dôkazov prostredníctvom dôkladnej klinickej štúdie intervalu QT/QTc podľa usmernenia ICH E14 a neumožnili by identifikovať definovanú populáciu pacientov, v ktorej by prínosy mohli prevýšiť riziká.

Výbor PRAC okrem toho nemohol identifikovať podmienky, pri ktorých, ak by boli splnené, by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika týchto liekov v definovanej populácii pacientov. Výbor PRAC preto odporučil zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce fenspirid.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 107i smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce fenspirid (pozri prílohu I),
- výbor PRAC preskúmal celkové údaje dostupné pre lieky obsahujúce fenspirid v súvislosti s rizikom predĺženia intervalu QT. Zahŕňalo to výsledky neklinických štúdií a prípadových hlásení po uvedení na trh, ako aj uverejnené štúdie účinnosti, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, zainteresované strany a agentúra EMA,

- výbor PRAC usúdil, že použitie fenspiridu je spojené s rizikom predĺženia intervalu QT, a preto má proarytmický potenciál a predstavuje riziko Torsade de Pointes (TdP). Predĺženie intervalu QT a TdP sú nepredvídateľné a potenciálne život ohrozujúce ochorenia, ktoré predstavujú závažnú výhradu týkajúcu sa bezpečnosti, najmä vzhľadom na benígne príznaky, na liečbu ktorých sa používajú lieky obsahujúce fenspirid,
- vzhľadom na to, že tieto lieky sa používajú len na liečbu benígnych príznakov, výbor PRAC usúdil, že žiadne realizovateľné a primerané opatrenia by neumožnili účinne identifikovať pacientov s rizikovými faktormi pre predĺženie intervalu QT a TdP, a preto by sa v klinickej praxi nemohli zaviesť žiadne súvisiace opatrenia na minimalizovanie tohto rizika. Nebolo identifikované žiadne ďalšie vhodné opatrenie, ktorým by sa znížilo riziko predĺženia intervalu QT na prijateľnú úroveň,
- výbor PRAC takisto nemohol identifikovať podmienky vydania povolenia na uvedenie na trh, pri ktorých, ak by boli splnené, by sa preukázal pozitívny pomer prínosu a rizika týchto liekov v definovanej populácii pacientov.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich fenspirid už nie je priaznivý.

Výbor preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce fenspirid.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie argumenty, ktoré písomne predložil jeden držiteľ povolenia na uvedenie na trh (Aflofarm Farmacja Polska Sp. Z O.O.) a dospela k záveru, že všetky relevantné prvky už výbor PRAC posúdil. Závery výboru PRAC preto nie sú dotknuté.

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich fenspirid nie je priaznivý. Koordinačná skupina CMDh preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce fenspirid.