

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Rezultati dveh novih nekliničnih študij so pokazali, da fenspirid lahko sproži zaviranje poznega toka kanalčka hERG *in vitro* ter podaljša popravljene intervale QT (QTc) v izoliranem in perfundiranem srcu morskega prašička. Izračunane varnostne meje med koncentracijo zaviranja kanalčka hERG in učinkovito terapevtsko plazemsko koncentracijo so bile nižje od najnižje sprejemljive meje, ki je v literaturi predlagana za uporabo pri ljudeh. Francoski pristojni organ (ANSM) je menil, da ti rezultati skupaj s farmakovigilancijskimi podatki podpirajo tveganje za podaljšanje intervala QTc pri teh bolnikih. Ob upoštevanju dejstva, da je fenspirid indiciran za zdravljenje benignih simptomov, in resnosti tveganja za nepredvidljivo podaljšanje intervala QT, ki pri ljudeh povzroča proaritmčni potencial, je sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo fenspirid, ni ugodno pri zdravljenju simptomov, povezanih z bronhopulmonarnimi boleznimi, ter je začasno umaknil dovoljenja za promet s temi zdravili.

Francoski pristojni organ (ANSM) je tako 8. februarja 2019 na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožil nujni postopek Unije v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosil, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo fenspirid, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Odbor PRAC je 16. maja 2019 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zdravila, ki vsebujejo fenspirid, so bila odobrena po nacionalnih postopkih za zdravljenje simptomov (npr. kašlja in izkašljevanja), povezanih z bronhopulmonarnimi boleznimi.

Odbor PRAC je upošteval vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, podatke, ki jih je prejel od zainteresiranih strani, in podatke, ki jih je predložila Evropska agencija za zdravila. Vanje so bili vključeni rezultati prej omenjene zahtevane neklinične študije (podjetja Aptuit), dveh drugih nekliničnih študij in poročila o primerih med dejavnostmi v obdobju trženja ter objavljene študije o učinkovitosti.

V študiji podjetja Aptuit so dokazali, da fenspirid v supratrapevtskih odmerkih *in vitro* v sistemu heterolognega izražanja blokira kanalčke hERG z vrednostjo IC_{50} , ki znaša 15,14 μ M. Obstaja možnost, da je vrednost IC_{50} precenjena (tj. da so bili poskusi izvedeni pri sobni temperaturi, da je bila zunanja koncentracija K^+ v okolju neznana, da pred dodajanjem fenspirida v DMSO celice niso bile perfundirane, odštet pa je bil učinek DMSO) in da je fenspirid močnejši zaviralec kanalčkov hERG, kot je dokazano *in vitro*. Izračunane varnostne meje med pridobljeno vrednostjo IC_{50} kanalčka hERG in učinkovito terapevtsko plazemsko koncentracijo za fenspirid so bile nižje od najnižje sprejemljive varnostne meje, predlagane v literaturi (med 6 in 26, odvisno od farmacevtske oblike/danega odmerka in sheme dajanja). Te zelo nizke meje so morda tudi precenjene (tj. plazemske koncentracije, ki ustrezajo največjim dnevnim odmerkom, niso bile določene; ni jasno, ali je bila analiza izvedena pri plazemskih koncentracijah v stanju dinamičnega ravnotežja ali ne). Poleg tega pri fenspiridu ni bilo dokazanih nobenih zaščitnih učinkov v zvezi s sproženjem aritmij TdP (blokada kanalčkov Nav1.5 in kanalčkov Ca^{2+} srčne mišice tipa L).

V nedavni študiji izoliranih src morskih prašičkov *ex vivo* je bilo tudi dokazano, da se blokada kanalčkov hERG, ki jo povzroči fenspirid, lahko pretvori v podaljšanje intervala QT pri podobni koncentraciji, kot je bila opažena v študiji hERG. Zaradi formule za popravek intervala QT, ki je potrebna pri opaženih povečanjih intervala QTc, odvisnih od odmerka, je podaljšanje, opaženo v študiji, glede na uporabljeno metodo morda podcenjeno. Poleg tega pri kompleksu PR ali QRS EKG-ja ni bil opažen učinek fenspirida, kar kaže na to, da ta nima pomembnega učinka na druge kanalčke v

srčni mišici in na blokado hERG *in vivo* ne deluje kompenzacijsko. Na modelu srca morskega prašička pri nobeni koncentraciji testa med podaljšanjem intervala QT/QTc ni bilo dogodkov aritmije ali kontraktуре.

Na modelih *in silico* je fenspirid v posebnih modelih s stanjem kardiovaskularne bolezni sprožil podaljšanje intervala QT in „zgodnje naknadne depolarizacije“ (EAD; povzročiteljice aritmij).

V zvezi s kliničnimi podatki so bili z analizo primerov med dejavnostjo v obdobju trženja, o katerih so poročali od podelitve dovoljenja za promet z zdravilom, podani dokazi, ki podpirajo vzročno povezavo med pojavnostjo podaljšanja intervala QT/TdP pri bolnikih, pri katerih večinoma obstajajo dejavniki tveganja za te dogodke, in zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo fenspirid. Poleg tega so bili v znatnem številu primerov prisotni nespecifične dobe sinkope, izguba zavesti, tahikardija in palpitacije, ki so (med drugim) lahko znaki in simptomi TdP. Navesti je treba, da je pri teh primerih pogosto pomanjkanje diagnoze z EKG, kar ustvarja znatno negotovost glede dejanske pojavnosti TdP.

Na podlagi nekliničnih testov sprejetih nadomestnih markerjev TdP, tj. blokade poznega toka kanalčka hERG in podaljšanja intervala QT/QTc, ter spontanih poročil o potrjenih primerih TdP, podaljšanju intervala QT in ventrikularni fibrilaciji/aritmiji skratka velja, da proaritmični potencial in s tem povezano tveganje TdP pri uporabi fenspirida veljata za potrjena.

Glede na resnost TdP, ki lahko povzroči smrten izid, bi bila pred začetkom zdravljenja s fenspiridom pri vsakem posameznem bolniku nujna natančna analiza tveganja. Vendar so nekateri dejavniki tveganja za TdP, kot je kongenitalni sindrom dolgega intervala QT, običajno tihi in nepredvidljivi. Poleg tega pri presejanju pred zdravljenjem z zdravilom, uporabljanim izključno za zdravljenje benignih simptomov stanj, ki so običajno samoomejujoča, izvedba EKG ali meritev ravni kalija ali magnezija ne velja za sorazmerno in tudi ne za izvedljivo v klinični praksi. Odbor PRAC je poleg tega navedel, da glede na nizko varnostno mejo, izračunano pri odmerkih, ki so manjši od terapevtsko učinkovitih, zmanjševanje odmerka ne bi omogočilo zmanjšanja tveganja na sprejemljivo raven.

Če povzamemo, izvedljivih in učinkovitih ukrepov, ki bi to tveganje zmanjšali na sprejemljivo raven, ni mogoče določiti. Zato je odbor PRAC sklenil, da je tveganje podaljšanja intervala QT, proaritmičnega potenciala in s tem povezanega tveganja za TdP večje od koristi fenspirida pri njegovih odobrenih indikacijah. Navedel je, da je enako sklenil tudi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom originatorja.

Odbor PRAC je menil, da ustvarjanje dodatnih dokazov z natančno klinično študijo ICH E14 intervala QT/QTc glede na razpoložljive podatke ne bi bilo upravičeno in ne bi omogočalo določanja opredeljene populacije bolnikov, pri katerih bi bile koristi večje od tveganj.

Odbor tudi ni mogel določiti pogojev, ki bi ob izpolnitvi pri opredeljeni populaciji bolnikov dokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil. Zato je priporočil ukinitve dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo fenspirid.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo fenspirid (glejte Prilogo I);
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke za zdravila, ki vsebujejo fenspirid, v zvezi s tveganjem podaljšanja intervala QT. Med njimi so bili tudi rezultati nekliničnih študij in poročila o primerih med dejavnostmi v obdobju trženja ter študije učinkovitosti, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet, zainteresirane strani in Evropska agencija za zdravila;
- odbor PRAC je menil, da je uporaba fenspirida povezana s tveganjem podaljšanja intervala QT, zato ima proaritmični potencial in pomeni tveganje za polimorfno ventrikularno tahikardijo

(„torsades de pointes“ – TdP). Podaljšanje intervala QT in TdP sta nepredvidljivi in potencialno življenje ogrožajoči stanji, ki pomenita resen varnostni pomislek, še posebno glede na benigne simptome, za zdravljenje katerih se uporabljajo zdravila, ki vsebujejo fenspirid;

- ob upoštevanju dejstva, da se ta zdravila uporabljajo le za zdravljenje benignih simptomov, je odbor PRAC sklenil, da nobeni izvedljivi in sorazmerni ukrepi ne bi učinkovito omogočali določanja bolnikov, pri katerih so prisotni dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT in TdP, ter da zato v klinični praksi ni mogoče uvesti nobenih s tem povezanih ukrepov za zmanjševanje tveganja. Ugotovljen ni bil noben drug primeren ukrep, ki bi zmanjšal tveganje podaljšanja intervala QT na sprejemljivo raven;
- odbor PRAC tudi ni mogel določiti pogojev za dovoljenje za promet z zdravilom, ki bi ob izpolnitvi dokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil pri opredeljeni populaciji bolnikov,

odbor PRAC posledično meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo fenspirid, ni več ugodno.

Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča ukinitve dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo fenspirid.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Skupina CMDh je preučila utemeljitve, ki jih je pisno predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (Aflofarm Farmacija Polska Sp. Z O.O.), in sklenila, da je vse pomembne elemente že proučil odbor PRAC. Zato na sklepe odbora PRAC to ne vpliva.

Posledično skupina CMDh meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo fenspirid, ni ugodno. Zato skupina CMDh v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča ukinitve dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo fenspirid.