

Приложение I

**Научни заключения и основания за отказ, представени от Европейската агенция
по лекарствата**

Научни заключения и основания за отказ, представени от Европейската агенция по лекарствата

Цялостно обобщение на научната оценка за Fanaptum

- **Качество**

Качеството на този лекарствен продукт се счита за приемливо при употреба в съответствие с условията, посочени в кратката характеристика на продукта. Физикохимичните и биологичните аспекти, свързани с еднаквата клинична ефективност на лекарствения продукт, са изследвани и се контролират по задоволителен начин.

- **Неклинични данни**

Илоперидон (iloperidone) и метаболитът P88 показват относително висок афинитет към hERG канал (IC₅₀ от 12,4 и 24,1 ng/mL). Това показва, че илоперидон може да доведе до удължаване на QT интервала. Удължаване на потенциала на действие е наблюдаван във вентрикуларни влакна на Пуркиние при кучета, което потвърждава проаритмогенния потенциал на илоперидон. Не е наблюдавано удължаване на QT интервала в *in vivo* проучвания при кучета. Същевременно експозицията в проучванията при кучета изглежда по-ниска, отколкото в клинични условия. Поради това не се счита, че липсата на удължаване на QT интервала в проучванията *in vivo* при кучета намалява опасенията, възникнали въз основа на *in vitro* проучванията.

Аритмогенността на илоперидон е механично свързана със селективното му инхибиране на сърдечните калиеви канали, което води до забавено реполяризиране, което се наблюдава при характерните удължавания на потенциала на действие във вентрикуларни влакна на Пуркиние при кучета. Илоперидон няма значим афинитет към сърдечни натриеви и/или калциеви канали при терапевтични плазмени концентрации. Поради това не са налице механизми, които потенциално биха могли да намалят значимия проаритмогенен потенциал на илоперидон.

Общите фармакологични данни за неклинична безопасност сочат за риск от удължаване на QT интервала (hERG блокада, удължаване на APD във влакна на Пуркиние при кучета).

- **Ефикасност**

Краткосрочната ефикасност на Fanaptum при пациенти с внезапен (обострен) епизод на шизофрения е описана главно в пет плацебо контролирани проучвания. Три от тях — B202, 3000 и 3005 — не успяват да покажат по-добра ефикасност спрямо плацебо според предварително зададените им първични крайни показатели и планове за анализ, а две — 3004 и 3101 — изпълняват предварително зададените критерии за по-добра ефикасност спрямо плацебо. Проучване 3004 включва също пациенти с шизоафективно разстройство и ефикасността не е доказана в подгрупата с шизофрения. Поради това проучване 3101 е единственото положително краткосрочно проучване, проведено изключително при пациенти с шизофрения. В него намалението на PANSS с илоперидон 24 mg се различава статистически значимо от плацебо на седмица 4, но степента на ефекта е скромна — намаление от приблизително 5 точки по скалата PANNS-T в сравнение с плацебо.

Ефикасността на дневни дози, по-ниски от 24 mg, не е достатъчно описана. Дози от порядъка на 4-8 mg/ден изглеждат ефективни в едно проучване (3004), а в някои проучвания дози от 12 mg/ден (3000), 10-16 mg/ден (3004) или 12-16 mg/ден (3005) също показват превъзходство спрямо плацебо. Същевременно при оценката на индивидуалните дози не е извършена корекция на мултипликацията. Поради това ефикасността не е убедително установена при доза от 12 mg/ден. Представените PK-PD анализи в основата си са погрешни, тъй като пациентите на плацебо са включени с определена нулева стойност, което влияе върху резултатите от анализа. В заключение,

липсва солидна подкрепа за твърденията относно съотношението доза-отговор под 24 mg/ден (дозата, използвана в проучване 3101).

Активно сравнително лекарство е включено в проучвания 3000 (халоперидол), 3004 и 3005 (рисперидон) и 3101 (зипразидон). Въпреки че сравнителната ефикасност не е била основната цел на тези проучвания, степента на ефекта на Fanaptum изглежда подобна на тази на зипразидон, но е отрицателна в сравнение с халоперидол и рисперидон. Заявителят твърди, че очевидната разлика между Fanaptum и рисперидон може да се дължи отчасти на по-големия брой пациенти на Fanaptum, преждевременно прекратили участие поради липса на ефикасност по време на титрирането. От друга страна, анализите post-hoc, представени в подкрепа на този аргумент, се основават на пациенти, завършили най-малко 2 седмици лечение, които представляват различна популация от тази, която първоначално е била разпределена за лечение. Освен това рисперидон все още се свързва с оценка за числово превъзхождащ ефект — дори при пациенти, лекувани за >2 седмици.

В сравнение с други антипсихотици Fanaptum има късно начало на действие. Няколко подхода към различните набори от данни подкрепят идеята, че пълната ефикасност на Fanaptum не се постига преди седмица 3. Например в проучване 3101, където пълният ефектът спрямо плацебо съответства на намаление с 5 PANSS-T точки, се забелязва, че разликата в седмица 1 вече е била 2,4 за зипразидон, докато за Fanaptum тя е 0,1. По сходен начин през седмица 2 тя е 4,2 за зипразидон, т.е. почти пълна ефикасност, докато за Fanaptum разликата е все още само 2,8. Късното начало на действието се счита за значителен недостатък.

Продължителната дългосрочна ефикасност след стабилизиране с Fanaptum е проучена и показана в проучване 2301, при което пациентите, продължаващи приема на Fanaptum, имат значително по-ниска честота на рецидиви или предстоящи рецидиви в сравнение с пациентите, преминали на плацебо. Същевременно, тъй като рандомизираното проучване с оттегляне на лекарството по проект трябва да включва само участниците, които се повлияват, т.е. популацията е обогатена, степента на ефекта може да се получи само от краткосрочните проучвания. Допълнителни данни са предоставени от отвореното проучване US01, сравняващо два начина за преминаване към Fanaptum от друго лечение, постепенно (за две седмици) или незабавно. Същевременно, проучването — с отворен план и липса на група от пациенти, рандомизирани за лечение, различно от Fanaptum или плацебо, не е предназначено да установи ефикасността при пациенти, преминаващи от друго лечение.

Непрякото сравнение за ефикасност, предложено от заявителя, не отговаря на методическите стандарти за систематични прегледи (напр. всеобхватна стратегия за търсене, прозрачни и повтаряеми критерии за включване) и това ограничава надеждността на изводите, които могат да бъдат изведени от него.

В заключение, илоперидон има ограничена ефикасност. Освен това лекарственият продукт проявява забавено начало на действие, което е сериозен проблем при лечението на периоди на силно обостряне на шизофренията.

- **Безопасност**

Основният проблем с безопасността на илоперидон е, че води до удължаване на QTc с последващи рискове от аритмия и внезапна смърт.

Илоперидон има висок афинитет към hERG каналите и предизвиква зависимо от експозицията удължаване на QTc. В подробното проучване на QTc (проучване CIL0522A2328) средната промяна в QTcF от изходното ниво до стабилно състояние при Tmax е приблизително 9 msec в групите с 8 mg и

12 mg два пъти дневно и 15,4 msec в групата, приемаща илоперидон 24 mg веднъж дневно, в сравнение с 1,3 msec в групата, приемаща кветиапин (отрицателна контрола).

При прегледа на резултатите от подробното проучване на QTc, от 94 пациенти, приемащи илоперидон в различни дози без метаболитно инхибиране в средната QTc популация, 43 и съответно 2-ма пациенти са проявили удължаване на QTcF с повече от 30 и 60 msec.

В програмата за клинични проучвания 4,5 % от пациентите, лекувани с илоперидон, независимо от дозата (4-24 mg/ден), са имали повишение над 60 msec в даден момент.

Съобщени са 6 случая на внезапна смърт или смърт поради сърдечни НС в клиничните изпитвания. Тъй като 4 423 пациенти са приемали илоперидон, това представлява 0,14 % от всички лекувани пациенти. Налице е твърде малко подробна информация след разрешаването. Съобщени са 33 смъртни случая, от които трима пациенти са починали в съня си, 6 са внезапни смъртни случаи, а 6 случая са със сърдечен произход. Най-малко един фатален случай може да е бил предшестван от вентрикуларна аритмия и пируетна тахикардия. Освен това е налице най-малко едно съобщение в литературата за клиничен случай на аритмия. За съжаление, генотипът на CYP2D6 не е известен при пациентите, починали по време на клиничните проучвания или след разрешаването.

Освен това, тъй като метаболизмът на илоперидон разчита в голяма степен на CYP3A4 и CYP2D6, това създава потенциал за повишена експозиция на лекарството вследствие на лекарствени взаимодействия и генетични полиморфизми. Като признава връзката между удължаването на QTc (и свързаните с него рискове) и експозицията, заявителят предлага за това преразглеждане противопоказание за слаби метаболитатори на CYP2D6 или при пациенти с неизвестен статус на метаболитатор на CYP2D6 и за едновременна употреба с лекарства, които са известни като силни инхибитори на CYP2D6 или CYP3A4.

Същевременно метаболизмът на илоперидон продължава да поражда опасения поради рискове, зависими от експозицията. Понастоящем не е известно дали илоперидон може безопасно да се прилага със слаби и/или умерени инхибитори на CYP2D6 и/или CYP3A4, като се има предвид вероятната променливост на ефикасността на второстепенните метаболитни пътища. Това означава, че поради предпазния подход пациентите не могат безопасно да се лекуват едновременно с голям брой други лекарства.

В заключение, илоперидон притежава значителен аритмогенен потенциал, който става очевиден, ако се вземат предвид всички налични неклинични и клинични данни (вкл. подробното клинично проучване на QTc, цялостната клинична програма и случаите на свързана със сърцето/внезапна необяснима смърт при клинични изпитвания и след разрешаването).

Като се има предвид сложната причинна верига, свързваща излагането на илоперидон със събития като пируетна тахикардия, включително неизвестни и стохастични елементи и елементи, които са предмет на непредсказуема променливост, се счита, че в клиничната практика предложените мерки за свеждане на риска до минимум няма да се справят адекватно с установения риск. Например предложението за извършване на ЕКГ при изчислената стойност Tmax може да пропусне действителната стойност Tmax поради вътрешни или външни фактори, което води до подценяване на удължаването на QTcF.

Освен това дали правилното прилагане на пълния набор от мерки би било осъществимо във всички клинични условия е съмнително поради практически причини (напр. наличието на подходящо обучени кардиолози), както беше посочено и от експертите на специалното заседание.

Илоперидон се свързва с екстрапирамидални ефекти, но до умерена степен. По-специално, съобщава се за акатизия с по-ниски честоти при пациенти, лекувани с илоперидон, отколкото при пациентите, лекувани с активните сравнителни лекарства в представените активно-контролирани

проучвания, при които сравнителните лекарства са антипсихотици с потвърдена степен на склонност да причиняват акатизия с проучваните дози.

Както беше посочено във връзка със сравнението за ефикасността, непрякото сравнение за акатизия, предложено от заявителя, не отговаря на методическите стандарти за систематични прегледи (напр. всеобхватна стратегия за търсене, прозрачни и повтаряеми критерии за включване), а това ограничава надеждността на изводите, които могат да бъдат изведени от него.

Илоперидон се свързва също с клинично значимо повишаване на телесното тегло.

В обобщение, безопасността на илоперидон не е достатъчно показана.

Основания за отказ

Като се има предвид, че:

- предвид всички налични неклинични и клинични данни (вкл. подробното клинично проучване, цялостната клинична програма и случаите на свързана със сърцето/внезапна необяснима смърт в клинични изпитвания и след разрешаването), илоперидон има значим и зависим от експозицията аритмогенен потенциал. Не се приема, че предложените мерки за свеждане на риска до минимум ще преодолеят по подходящ начин риска, идентифициран в конкретния случай. Следователно безопасността на илоперидон не е достатъчно показана.
- илоперидон има ограничена ефикасност. Освен това лекарственият продукт проявява забавено начало на действие, което е сериозен проблем при лечението на периоди на силно обостряне на шизофренията. Следователно, като се има предвид цялостният профил на безопасността и ефикасността на илоперидон, не може да се идентифицира гряпа пациенти, за която да се приеме, че ползата от лечението превишава сериозните опасения за безопасността.

Въз основа на горепосоченото съотношението полза/риск за илоперидон се счита за отрицателно.

Становището на CHMP е, че съгласно член 12 от Регламент (ЕО) № 726/2004 безопасността на горепосочения лекарствен продукт не е показана по подходящ или задоволителен начин.

Поради това CHMP препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба за Fanaptum.