

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Fanaptum

- **Kvalita**

Kvalita tohoto přípravku se považuje za přijatelnou, pokud se používá v souladu s podmínkami uvedenými v souhrnu údajů o přípravku. Fyzikálně chemické a biologické aspekty týkající se jednotné klinické výkonnosti přípravku byly zkoumány a kontrolovány uspokojivým způsobem.

- **Neklinická část**

Iloperidon a metabolit P88 vykazují poměrně vysokou afinitu k hERG kanálu (IC₅₀ 12,4 a 24,1 ng/ml). Z toho vyplývá, že by iloperidon mohl vést k prodloužení intervalu QT. Prodloužení akčního potenciálu bylo pozorováno u ventrikulárních Purkyňových vláken u psů, což je potvrzením arytmogenního potenciálu iloperidonu. V rámci studií na psech *in vivo* žádné prodloužení intervalu QT pozorováno nebylo. Expozice ve studiích na psech je však zřejmě nižší než v klinických zařízeních, proto se absencí prodloužení intervalu QT ve studiích na psech *in vivo* nezmírňují obavy, které pramení z výsledků studií *in vitro*.

Arytmogenicita iloperidonu se dává automaticky do souvislosti s jeho selektivní inhibicí srdečních draslíkových kanálů, která vede ke zpožděné repolarizaci, jež se u psů projevuje prodloužením trvání charakteristického akčního potenciálu ventrikulárních Purkyňových vláken. V terapeutických koncentracích v plazmě iloperidon nevykazuje žádnou výraznou afinitu k srdečním sodíkovým ani kalciovým kanálům. Neexistují tedy žádné mechanismy, které by mohly případně zmírnit onen výrazný arytmogenní potenciál iloperidonu.

Celkové neklinické farmakologické údaje týkající se bezpečnosti poukazují na riziko prodloužení intervalu QT (blokádá hERG, prodloužení doby akčního potenciálu Purkyňových vláken u psů).

- **Účinnost**

Krátkodobá účinnost přípravku Fanaptum u pacientů s akutní epizodou schizofrenie byla vymezena zejména v rámci pěti placebem kontrolovaných klinických studií. Z těchto pěti studií se ve třech – B202, 3000 a 3005, vycházejících z předem stanovených primárních cílových parametrů a plánů analýz, neprokázalo, že by byl přípravek účinnější než placebo, zatímco ve dvou – 3004 a 3101 – byla předem stanovená kritéria vyšší účinnosti v porovnání s placebem splněna. Studie 3004 však zahrnovala i pacienty se schizoafektivní poruchou a v podskupině schizofrenických pacientů se účinnost neprokázala. Studie 3101 tak byla jedinou pozitivní krátkodobou studií prováděnou výhradně u schizofrenických pacientů. V této studii se snížení skóre PANSS při použití iloperidonu 24 mg ve 4. týdnu statisticky významně lišilo od placeba, účinek však nebyl výrazně velký – snížení dosáhlo na škále PANNS-T přibližně 5 bodů v porovnání s placebem.

Účinnost denních dávek pod 24 mg byla charakterizována nedostatečně. V jedné studii (3004) se jako účinné jevíly dávky pouhých 4-8 mg/den; v jiných studiích vykazaly podobně vyšší účinnost než placebo dávky 12 mg/den (3000), 10–16 mg/den (3004) nebo 12–16 mg/den (3005). Při hodnocení jednotlivých dávek však nebyla provedena žádná korekce na multiplicitu. U dávky 12 mg/den nebyla tudíž účinnost přesvědčivě stanovena. Základní vadou předložených PK-PD analýz byla skutečnost, že zde byli zařazeni pacienti, jimž bylo podáváno placebo, s přidělenou hodnotou nula, což ovlivnilo výsledky analýzy. Z výše uvedeného lze vyvodit, že tvrzení o vztahu mezi dávkou a odezvou u dávek nižších než 24 mg/den (což je dávka použitá ve studii 3101) není významněji podpořeno.

Do studií 3000 (haloperidol), 3004 a 3005 (risperidon) a 3101 (ziprasidon) by zařazen aktivní

komparátor. Komparativní účinnost sice nebyla v těchto studiích primárním cílem, nicméně rozsahem účinku se přípravek Fanaptum blížil ziprasidonu, ale v porovnání s haloperidolem a risperidonem byl výsledek nepříznivý. Žadatel namítal, že patrný rozdíl mezi přípravkem Fanaptum a risperidonem mohl být částečně způsoben větším počtem pacientů užívajících přípravek Fanaptum, kteří léčbu předčasně ukončili kvůli neúčinnosti během titrace. Avšak post-hoc analýzy předložené na podporu tohoto argumentu se zakládaly na pacientech, kteří absolvovali alespoň 2 týdny léčby, což je jiná populace než ta, která byla k léčbě původně přiřazena. Kromě toho je risperidon i dále spojován s početně lepším odhadem účinku, dokonce i u pacientů léčených déle než 2 týdny.

V porovnání s dalšími antipsychotiky má přípravek Fanaptum delší nástup účinku. Řada přístupů k různým souborům údajů podporuje domněnku, že až do třetího týdne nedosahuje přípravek Fanaptum plného účinku. Například ve studii 3101, kde by plný účinek v porovnání s placebem odpovídal snížení o 5 bodů na škále PANSS-T, je pozoruhodné, že v 1. týdnu byl rozdíl u ziprasidonu již 2,4 bodu, kdežto u přípravku Fanaptum činil pouze 0,1 bodu. Podobně ve 2. týdnu dosáhl ziprasidon 4,2 bodu, což je téměř plná účinnost, kdežto u přípravku Fanaptum byl rozdíl stále ještě pouze 2,8 bodu. Pozdní nástup účinku se považuje za významný nedostatek.

Dále byla dlouhodobá účinnost přípravku Fanaptum po stabilizaci zkoumána a prokázána v rámci studie 2301, kde pacienti, kteří i nadále užívali přípravek Fanaptum, vykazovali v porovnání s pacienty, kteří přešli na placebo, významně nižší četnost vzniku relapsů nebo hrozících relapsů. Poněvadž však studie s plánem randomizovaného ukončení / přechodu na placebo musí zahrnovat pouze respondéry, tj. populace je rozšířena, lze rozsah účinku vyvozovat pouze z krátkodobých studií. Další údaje byly získány z otevřené studie US01, kde byly porovnávány dva způsoby přechodu na přípravek Fanaptum z jiné léčby – postupný (v průběhu dvou týdnů) a okamžitý. Ovšem účelem této studie – s otevřeným plánem a nezahrnující skupinu pacientů randomizovaných k jiné léčbě než přípravkem Fanaptum nebo placebem – nebylo stanovit účinnost u pacientů, kteří přešli z léčby jiným léčivým přípravkem.

Nepřímé porovnání účinnosti navrhované žadatelem nesplňuje metodické normy pro systematické přezkumy (např. strategie komplexního vyhledávání, transparentní a replikovatelná kritéria pro zařazení), což omezuje spolehlivost závěrů, které lze z takového porovnání vyvodit.

Z toho vyplývá, že iloperidon má slabší účinnost. Kromě toho se projevil zpožděný nástup účinku tohoto přípravku, což je závažný nedostatek při léčbě akutního zhoršení schizofrenie.

• **Bezpečnost**

Hlavním problémem iloperidonu z hlediska bezpečnosti je skutečnost, že způsobuje prodloužení intervalu QTc s následným rizikem arytmií a náhlého úmrtí.

Iloperidon vykazuje vysokou afinitu k hERG kanálům a vyvolává prodloužení intervalu QTc v závislosti na expozici. V podrobné studii QTc (studie CILO522A2328) ve skupině s 8 mg a 12 mg podávanými 2x denně činila průměrná změna QTcF od výchozího stavu do ustáleného stavu při Tmax přibližně 9 ms a ve skupině, které byl podáván iloperidon 24 mg jednou denně, byla zjištěna doba 15,4 ms, při porovnání s hodnotou 1,3 ms ve skupině, jíž byl podáván quetiapin (negativní kontrola).

Při přezkumu výsledků této podrobné studie QTc se z 94 pacientů, jimž byl podáván iloperidon v různých dávkách bez inhibice metabolismu v sekundární populaci QTc, projevilo prodloužení QTcF o více než 30 ms u 43 pacientů a o více než 60 ms u 2 pacientů.

V programu klinického hodnocení se u 4,5 % pacientů léčených jakoukoliv dávkou iloperidonu (4–24 mg/den) projevil v určitém okamžiku nárůst převyšující 60 ms.

Během klinických hodnocení došlo k 6 náhlým úmrtím nebo úmrtím v důsledku kardiovaskulárních nežádoucích účinků. Vzhledem k počtu 4423 pacientů léčených iloperidonem představují tato úmrtí

0,14 % všech léčených pacientů. Z období po uvedení přípravku na trh je k dispozici velmi málo bližších informací. Z celkového počtu 33 úmrtí jsou uvedeny 3 případy úmrtí ve spánku, 6 případů náhlé smrti a 6 případů úmrtí na srdeční selhání. Minimálně v jednom fatálním případě mohla úmrtí předcházet ventrikulární arytmie a arytmie typu torsades de pointes. Dále je v literatuře zaznamenán alespoň jeden případ arytmie. U pacientů, kteří zemřeli během klinických studií nebo v období po uvedení přípravku na trh, nebyl bohužel zjišťován genotyp CYP2D6.

Kromě toho je známo, že metabolismus iloperidonu ve velké míře závisí na CYP3A4 a CYP2D6, tudíž zde existuje potenciál zvýšené expozice léku v důsledku mezilékových interakcí a genetických polymorfismů. Žadatel uznává vztah mezi prodloužením intervalu QTc (a s tím spojenými riziky) a expozicí a navrhuje opakované přezkoumání a kontraindikaci u pacientů s nedostatečnou metabolickou aktivitou CYP2D6 nebo s dosud nezjištěnou aktivitou CYP2D6, a dále navrhuje přezkoumat souběžné používání léčivých přípravků, které jsou známými silnými inhibitory CYP2D6 nebo CYP3A4.

Metabolismus iloperidonu však stále vzbuzuje obavy v souvislosti s riziky, které tento přípravek představuje v závislosti na expozici. V současnosti není známo, zda lze iloperidon bezpečně podávat společně se slabými nebo středně silnými inhibitory CYP2D6 a/nebo CYP3A4, uvažíme-li pravděpodobnou variabilitu účinnosti méně významných metabolických drah. To znamená, že v zájmu bezpečnosti nelze pacientům podávat souběžně celou řadu dalších léčivých přípravků bez rizika.

Z toho vyplývá, že iloperidon má výrazný arytmogenní potenciál, který je evidentní po zvážení všech dostupných neklinických i klinických údajů (včetně podrobné studie QTc, celkového klinického programu a rovněž případů náhlého nevysvětleného úmrtí nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin během klinických hodnocení a v období po uvedení přípravku na trh).

Při zvážení komplexního kauzálního řetězce spojujícího expozici iloperidonem s příhodami, jako je torsade de pointes, včetně neznámých a stochastických účinků a účinků podléhajících nepředvídatelné variabilitě, lze usoudit, že navrhovaná opatření k minimalizaci rizik v klinické praxi nezmírní zjištěné riziko v dostatečné míře. Například u návrhu provádět EKG při odhadovaném Tmax se nemusí zachytit skutečná doba Tmax kvůli interním nebo externím faktorům a prodloužení intervalu QTcF tak může být podceněno.

Dále je otázka, zda by správné zavedení kompletního souboru opatření bylo ve všech klinických zařízeních vůbec proveditelné, a to z praktických důvodů (například dostupnost vhodně proškolených kardiologů), jak rovněž upozornili odborníci na ad-hoc zasedání.

Iloperidonu se přisuzují extrapyramidové syndromy, avšak v menší míře. Například akatizie byla v předložených aktivně kontrolovaných klinických hodnoceních hlášena s menší četností u pacientů léčených iloperidonem než u pacientů léčených aktivními komparátory, což byla antipsychotika s potvrzeným sklonem vyvolat akatizii při zkoumaných dávkách.

Jak je uvedeno v části týkající se účinnosti, nepřímé porovnání u akatizie navrhované žadatelem nesplňuje metodické normy pro systematické přezkumy (např. strategie komplexního vyhledávání, transparentní a replikovatelná kritéria pro zařazení), což omezuje spolehlivost závěrů, které lze z takového porovnání vyvodit.

Iloperidonu se také přisuzuje klinicky významný nárůst tělesné hmotnosti.

Při zvážení všech výše uvedených skutečností lze shrnout, že bezpečnost iloperidonu nebyla dostatečně prokázána.

Zdůvodnění zamítnutí

Vzhledem k těmto důvodům:

- jestliže se vezmou v úvahu všechny dostupné neklinické i klinické údaje (včetně podrobné studie QTc, celkového klinického programu a případů náhlého nevysvětleného úmrtí nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin během klinických hodnocení a období po uvedení přípravku na trh), je zřejmé, že iloperidon má výrazný arytmogenní potenciál závislý na dávce. Navrhovaná opatření k minimalizaci rizik nejsou považována za dostatečně účinná, aby v odpovídající míře odvrátila riziko zjištěné v tomto konkrétním případě. Bezpečnost iloperidonu tudíž nebyla dostatečně prokázána.
- Iloperidon má navíc slabší účinnost. Kromě toho se projevil zpožděný nástup účinku tohoto přípravku, což je závažný nedostatek při léčbě akutního zhoršení schizofrenie. Z tohoto důvodu a při zvážení celkového profilu bezpečnosti a účinnosti iloperidonu nelze určit populaci pacientů, kde by výhody léčby převažovaly nad hlavními obavami z hlediska bezpečnosti.

Na základě výše uvedených skutečností se poměr přínosů a rizik považuje za nepříznivý.

Výbor CHMP je toho názoru, že podle článku 12 nařízení (ES) č. 726/2004 nebyla řádně či dostatečně prokázána bezpečnost výše uvedeného léčivého přípravku.

Výbor CHMP proto doporučil zamítnout udělení rozhodnutí o registraci přípravku Fanaptum.