

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslag fremlagt af Det Europæiske
Lægemiddelagentur**

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslag fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Fanaptum

- **Kvalitet**

Kvaliteten af dette produkt vurderes at være acceptabel, når det bruges efter anvisningerne i produktresuméet. De fysisk-kemiske og biologiske aspekter, hvad angår en ensartet klinisk effekt af lægemidlet, er tilstrækkeligt undersøgt og kontrolleret.

- **Prækliniske undersøgelser**

Iloperidon og metabolitten P88 udviser relativt høj affinitet for hERG-kanalen (IC₅₀ på 12,4 og 24,1 ng/ml). Det peger på, at iloperidon kan forårsage QT-forlængelse. Forlængelsen af aktionspotentialer blev observeret i ventrikulære Purkinje-fibre hos hunde og bekræftede iloperidons pro-arytmogene potentialer. Der blev ikke observeret nogen QT-forlængelse i *in vivo*-undersøgelser af hunde. Eksponeringen i hundeundersøgelserne synes dog at være lavere end i kliniske undersøgelser, og de betænkeligheder, der blev rejst på grundlag af *in vitro*-undersøgelserne, består derfor stadig trods fraværet af QT-forlængelse i *in vivo*-undersøgelserne af hunde.

Iloperidons arytmogenicitet er mekanistisk relateret til dets selektive hæmning af kardielle kaliumkanaler, som medfører forsinket polarisering, hvilket ses i de karakteristiske forlængelser af aktionspotentialer i ventrikulære Purkinje-fibre hos hunde. Iloperidon har ingen affinitet af betydning for kardielle natrium- og/eller kalciumkanaler ved terapeutiske plasmakoncentrationer. De mekanismer, der potentielt kan dæmpe iloperidons fremtrædende pro-arytmogene potentialer, er således ikke til stede.

De samlede prækliniske, farmakologiske data vedrørende sikkerheden peger på en risiko for QT-forlængelse (hERG-blokering, APD-forlængelse i Purkinje-fibre hos hunde).

- **Virkning**

Fanaptums kortvarige virkning hos patienter med en akut skizofreniepisode er primært beskrevet i fem placebokontrollerede undersøgelser. I tre af disse (B202, 3000 og 3005) blev der ikke påvist superioritet i forhold til placebo, hvad angår de foruddefinerede primære endepunkter og analyseplaner, og i to af dem (3004 og 3101) blev de foruddefinerede kriterier for superioritet i forhold til placebo opfyldt. Undersøgelse 3004 omfattede imidlertid også patienter med en skizoaffektiv lidelse, og der blev ikke påvist virkning i skizofreni-delgruppen. Undersøgelse 3101 var således den eneste positive kortvarige undersøgelse, der blev udført udelukkende hos skizofrene patienter. I denne undersøgelse var PANNS-reduktionen med 24 mg iloperidon statistisk signifikant forskellig fra placebo i uge 4, men virkningens omfang var beskedent med en reduktion på ca. 5 point på PANNS-T-skalaen sammenholdt med placebo.

Virkningen af daglige doser under 24 mg var ikke tilstrækkeligt karakteriseret. Doser ned til 4-8 mg/dag syntes at være effektive i én undersøgelse (3004), og i nogle undersøgelser udviste doser på 12 mg/dag (3000), 10-16 mg/dag (3004) og 12-16 mg/dag (3005) ligeledes superioritet i forhold til placebo. Der blev imidlertid ikke korrigeret for multiplicitet ved evaluering af de enkelte doser. Effekten af dosen på 12 mg dagligt er således ikke klarlagt i overbevisende grad. De fremlagte farmakokinetiske/farmakodynamiske analyser var grundlæggende fejlbehæftede, idet placebopatienter indgik med en tildelt værdi på nul, hvilket påvirkede analyseresultaterne. Derfor var der ikke noget solidt grundlag for at fremsætte erklæringer vedrørende dosis-respons-forhold under 24 mg/dag (den dosis, der blev anvendt i undersøgelse 3101).

Der blev anvendt en aktiv komparator i undersøgelserne 3000 (haloperidol), 3004 og 3005 (risperidon) og 3101 (ziprasidon). Selvom komparativ virkning ikke var det primære formål med undersøgelserne,

viste de, at omfanget af Fanaptums virkning var det samme som ziprasidons, men mindre end haloperidols og risperidons. Ansøgeren påpegede, at den åbenlyse forskel mellem Fanaptum og risperidon delvist kunne skyldes, at et større antal patienter i behandling med Fanaptum trådte ud før tid på grund af manglende virkning under titrering. Post-hoc-analyser, der blev fremlagt til støtte for dette argument, var imidlertid baseret på patienter, der havde gennemført minimum to ugers behandling, dvs. en anden population end den, der oprindeligt blev valgt til behandling. Derudover var risperidon stadig forbundet med et numerisk større estimat for virkning, selv for patienter behandlet i mere end 2 uger.

Sammenlignet med andre antipsykotika indsætter virkningen af Fanaptum senere. Flere forskellige tilgange til forskellige datasæt understøtter, at der ikke opnås fuld virkning med Fanaptum før uge 3. Eksempelvis er det i undersøgelse 3101, hvor fuld virkning over for placebo ville svare til en reduktion på 5 PANNS-point, bemærkelsesværdigt, at forskellen i uge 1 allerede var 2,4 for ziprasidon, mens den var 0,1 for Fanaptum. På samme måde var forskellen for ziprasidon 4,2 i uge 2, dvs. næsten fuld virkning, mens forskellen stadig kun var 2,8 for Fanaptum. Sen indsættelse af virkning anses som en betydelig mangel.

Den fortsatte, langvarige virkning efter stabilisering med Fanaptum er undersøgt og påvist i undersøgelse 2301, hvor patienter, der fortsatte på Fanaptum, havde en signifikant lavere forekomst af recidiv eller imminent recidiv sammenholdt med patienter, der skiftede til placebo. Da den randomiserede seponeringsundersøgelse qua sit design er nødt til kun at omfatte respondere, dvs. populationen er beriget, kan effektens omfang kun udledes af de kortvarige undersøgelser. Yderligere data er hentet fra den åbne US01-undersøgelse, hvor to måder at skifte til Fanaptum fra en anden behandling blev undersøgt (enten gradvist over to uger eller øjeblikkeligt). Denne åbne undersøgelse, som ikke havde nogen gruppe af patienter, der var randomiseret til en anden behandling end Fanaptum eller til placebo, var ikke designet til at fastslå virkning hos patienter, der skifter fra en anden behandling.

Den indirekte sammenligning af virkning, som ansøgeren har foreslået, opfylder ikke de metodologiske standarder for systematisk gennemgang (f.eks. omfattende søgestrategi, gennemsigtige og reproducerbare inklusionskriterier), og det begrænser pålideligheden af de konklusioner, der kan drages deraf.

Det kan konkluderes, at iloperidon har en beskeden virkning. Derudover har det vist en forsinket indsættelse af virkning, hvilket er en betydelig mangel ved behandling af akutte eksacerbationer af skizofreni.

- **Sikkerhed**

Den primære sikkerhedsmæssige betænkelighed ved iloperidon er, at det medfører QTc-forlængelse med deraf følgende risiko for arytmi og pludselig død.

Iloperidon har en høj affinitet for hERG-kanalerne og medfører eksponeringsafhængig QTc-forlængelse. I den grundige QTc-undersøgelse (C10522A2328) var den gennemsnitlige ændring i QTcF fra *baseline* til *steady state* ved T_{max} ca. 9 msek. i 8 mg- og 12 mg-grupperne (administreret to gange dagligt) og 15,4 msek. i den gruppe, der fik 24 mg iloperidon én gang dagligt, sammenholdt med 1,3 msek. i den gruppe, der fik quetiapin (negativ kontrol).

Ved gennemgang af resultaterne af den grundige QTc-undersøgelse blev det konstateret, at henholdsvis 43 og 2 patienter ud af 94 patienter, der var blevet eksponeret for iloperidon ved forskellige doser uden metabolisk hæmning, i den sekundære QTc-population udviklede en forlængelse af QTcF på mere end 30 og 60 msek.

I det kliniske forsøgsprogram havde 4,5 % af de patienter, der blev behandlet med iloperidon, uanset dosis (4-24 mg/dag), en stigning på mere end 60 msek. i løbet af behandlingen.

Der var 6 tilfælde af pludselig død eller dødsfald som følge af hjerte-relaterede bivirkninger i de kliniske forsøg. Med 4 423 patienter eksponeret for iloperidon svarer dette til 0,14 % af alle behandlede patienter. Der foreligger meget få detaljerede oplysninger om erfaringer efter markedsføring. Der var 33 dødsfald, hvoraf de 3 patienter døde, mens de sov, 6 dødsfald skete pludseligt, og 6 tilfælde var hjerterelaterede. I mindst ét af dødsfaldene kunne der muligvis være tale om forudgående hjerterytmie og torsades de pointes. Derudover er der i litteraturen mindst ét tilfælde af arytmie. Desværre kendte man ikke CYP2D6-genotypen hos de patienter, der døde under de kliniske undersøgelser eller efter markedsføring.

Da metaboliseringen af iloperidon i høj grad afhænger af CYP3A4 og CYP2D6, skaber dette desuden et potentiale for øget eksponering for lægemidlet som følge af lægemiddelinteraktioner og genetiske polymorfier. Ansøgeren anerkendte forholdet mellem QTc-forlængelse (og de dermed forbundne risici) og eksponering og foreslog i forbindelse med denne revurdering en kontraindikation hos langsomme CYP2D6-metabolisere eller hos de patienter, der har en ukendt CYP2D6-metaboliseringsstatus, og for samtidig brug af lægemidler, der er kendte stærke CYP2D6- eller CYP3A4-hæmmere.

Metaboliseringen af iloperidon vækker imidlertid stadig bekymring i forhold til de relaterede eksponeringsafhængige risici. Det vides ikke på nuværende tidspunkt, om det er sikkert at administrere iloperidon sammen med svage og/eller moderate hæmmere af CYP2D6 og/eller CYP3A4, i betragtning af den sandsynlige variable virkning for mindre metaboliseringsveje. Det betyder ud fra et sikkerhedsmæssigt synspunkt, at patienter ikke sikkert kan behandles samtidigt med et stort antal andre lægemidler.

Det må konkluderes, at iloperidon har et åbenlyst og betydeligt arytmogent potentiale, når man tager alle tilgængelige prækliniske og kliniske data (herunder den grundige QTc-undersøgelse, det samlede kliniske forsøgsprogram og tilfældene af hjerterelaterede/pludselige, uforklarede dødsfald i kliniske forsøg og efter markedsføring) i betragtning.

I betragtning af den komplekse årsagssammenhæng mellem eksponering for iloperidon og hændelser som f.eks. torsades de pointes, herunder ukendte og stokastiske elementer samt elementer med en uforudsigelig variabilitet, findes det, at de foreslåede risikominimerende foranstaltninger ikke i tilstrækkelig grad ville kunne imødegå den identificerede risiko. For eksempel kan forslaget om at tage ekg'er ved det estimerede $T_{\max}$ ramme forbi det faktiske $T_{\max}$ på grund af indre eller ydre faktorer og dermed medføre en underestimering af QTcF-forlængelsen.

Hvorvidt det er muligt at implementere det fulde sæt foranstaltninger korrekt i alle kliniske situationer, er desuden tvivlsomt af praktiske grunde (f.eks. tilgængeligheden af tilstrækkeligt uddannede kardiologer), som også eksperterne bemærkede på ad hoc-mødet.

Iloperidon er forbundet med ekstrapyramidale virkninger, men kun i beskeden grad. Der blev især rapporteret om en lavere forekomst af akatysi hos patienter, der blev behandlet med iloperidon, end hos patienter, der blev behandlet med aktive komparatorer i de indsendte aktivt kontrollerede undersøgelser, hvor komparatorerne var antipsykotika med en velkendt tendens til at medføre akatysi ved de undersøgte doser.

Som nævnt under afsnittet Virkning opfylder den af ansøgeren foreslåede indirekte sammenligning af akatysi ikke de metodologiske standarder for systematisk gennemgang (f.eks. omfattende søgestrategi, gennemsigtige og reproducerbare inklusionskriterier), og det begrænser pålideligheden af de konklusioner, der kan drages deraf.

Iloperidon er også forbundet med en klinisk signifikant vægtforøgelse.

Samlet set er sikkerheden ved iloperidon ikke i tilstrækkelig grad dokumenteret.

Begrundelser for afslaget

Begrundelserne fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Når man tager alle tilgængelige prækliniske og kliniske data (herunder den grundige QTc-undersøgelse, det samlede kliniske forsøgsprogram og tilfældene af hjerterelaterede/pludselige, uforklarede dødsfald i kliniske forsøg og efter markedsføring) i betragtning, har iloperidon et væsentligt og eksponeringsafhængigt arytmogent potentiale. Det vurderes ikke, at de foreslåede risikominimerende foranstaltninger i tilstrækkelig grad imødegår den risiko, der er identificeret i den konkrete sag. Sikkerheden ved iloperidon er derfor ikke i tilstrækkelig grad dokumenteret.
- Desuden har iloperidon en beskeden virkning. Det har derudover en forsinket indsættelse af virkning, hvilket er en betydelig mangel ved behandling af akutte eksacerbationer af skizofreni. Som følge deraf og under hensyn til iloperidons overordnede sikkerheds- og virkningsprofil er det ikke muligt at identificere en patientpopulation, hvor fordelene ved behandling opvejer de væsentlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder.

På grundlag af ovenstående findes forholdet mellem fordele og risici ved iloperidon at være negativt.

CHMP er af den opfattelse, at sikkerheden ved ovennævnte lægemiddel ikke er dokumenteret på passende og tilstrækkelig vis som fastsat i artikel 12 i forordning (EF) nr. 726/2004.

CHMP har derfor anbefalet afslag på ansøgningen om udstedelse af markedsføringstilladelse for Fanaptum.