

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen
Arzneimittel-Agentur für die Versagung**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Versagung

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Fanaptum

- **Qualität**

Die Qualität dieses Arzneimittels wird als annehmbar betrachtet, vorausgesetzt, es wird unter den in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschriebenen Bedingungen angewendet. Die für die einheitliche klinische Leistung des Arzneimittels relevanten physikalisch-chemischen und biologischen Aspekte wurden untersucht und werden auf zufriedenstellende Weise kontrolliert.

- **Nicht-klinische Daten**

Iloperidon und der Metabolit P88 zeigen eine relativ hohe Affinität für den hERG-Kanal (IC₅₀ von 12,4 ng/ml und 24,1 ng/ml). Das weist darauf hin, dass Iloperidon zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen könnte. Eine Verlängerung des Aktionspotenzials wurde bei ventrikulären Purkinje-Fasern vom Hund beobachtet, was das proarrhythmogene Potenzial von Iloperidon bestätigt. Bei *In-vivo*-Studien bei Hunden wurde keine QT-Verlängerung beobachtet. Allerdings schien die Exposition in den Studien bei Hunden niedriger als in der klinischen Anwendung zu sein und daher ist man der Auffassung, dass das Ausbleiben einer QT-Verlängerung in den *In-vivo*-Studien bei Hunden die Bedenken, die die *In-vitro*-Studien aufwerfen, nicht entschärfen.

Die Arrhythmogenizität von Iloperidon steht bezüglich des Mechanismus mit seiner selektiven Hemmung kardialer Kaliumkanäle in Zusammenhang, was zu einer verzögerten Repolarisierung führt, die bei der charakteristischen Verlängerung des Aktionspotenzials bei ventrikulären Purkinje-Fasern vom Hund beobachtet wird. Iloperidon hat in therapeutischen Plasmakonzentrationen keine signifikante Affinität für kardiale Natrium- und/oder Kalziumkanäle. Somit liegen keine Mechanismen vor, die potenziell das deutliche proarrhythmogene Potenzial von Iloperidon senken.

Die nicht klinischen, pharmakologischen Sicherheitsgesamtdaten deuten auf ein Risiko für eine QT-Verlängerung hin (hERG-Blockade, APD-Verlängerung bei Purkinje-Fasern vom Hund).

- **Wirksamkeit**

Die Kurzzeit-Wirksamkeit von Fanaptum bei Patienten mit akuten Episoden von Schizophrenie wurde vor allem in fünf placebokontrollierten Studien charakterisiert. Davon versagten drei (B202, 3000 und 3005) beim Nachweis einer Überlegenheit über Placebo gemäß den vordefinierten primären Endpunkten und Analyseplänen und zwei (3004 und 3101) erfüllten die vordefinierten Kriterien für eine Überlegenheit über Placebo. Allerdings schloss Studie 3004 auch Patienten mit schizoaffektiver Störung ein und in der Schizophrenie-Untergruppe wurde die Wirksamkeit nicht nachgewiesen. Daher war Studie 3101 die einzige positive Kurzzeit-Studie, die ausschließlich unter Einschluss von Schizophrenie-Patienten durchgeführt wurde. In dieser Studie unterschied sich in Woche 4 die Senkung des PANSS bei Iloperidon 24 mg statistisch signifikant von Placebo, aber das Ausmaß der Wirkung war mit einer Senkung um etwa 5 Punkte auf der PANSS-T-Skala im Vergleich zu Placebo mäßig.

Die Wirksamkeit täglicher Dosen unter 24 mg war unzureichend charakterisiert worden. Dosen von nur 4-8 mg/Tag schienen in einer Studie (3004) wirksam zu sein, und in einigen Studien zeigten Dosen von 12 mg/Tag (3000), 10-16 mg/Tag (3004) oder 12-16 mg/Tag (3005) eine Überlegenheit über Placebo. Allerdings wurde bei der Bewertung von Einzeldosen keine Korrektur im Hinblick auf Multiplizität vorgenommen. Somit wurde die Wirksamkeit für die Dosis von 12 mg/Tag nicht überzeugend nachgewiesen. Die vorgelegten pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Analysen zeigten wesentliche Mängel dahingehend, dass Placebo-Patienten mit einem zugeordneten Wert von Null eingeschlossen wurden, was die Ergebnisse der Analyse beeinflusste. Abschließend lässt sich feststellen,

dass keine solide Unterstützung für Aussagen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen der Dosis und dem Ansprechen bei Dosen unter 24 mg/Tag (die in Studie 3101 verwendete Dosis) vorliegt.

Ein aktives Vergleichspräparat wurde in die Studien 3000 (Haloperidol), 3004 und 3005 (Risperidon) und 3101 (Ziprasidon) aufgenommen. Obwohl eine vergleichende Wirksamkeit nicht das Hauptziel dieser Studien war, schien das Ausmaß der Wirkung von Fanaptum dem von Ziprasidon ähnlich, Haloperidol und Risperidon jedoch unterlegen zu sein. Der Antragsteller argumentierte, dass der augenscheinliche Unterschied zwischen Fanaptum und Risperidon teils auf eine größere Anzahl an Patienten unter Fanaptum, die die Behandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit während der Titrierung frühzeitig beendeten, zurückzuführen sein könnte. Allerdings beruhten die Post-hoc-Analysen, die zur Unterstützung dieses Arguments vorgelegt wurden, auf Patienten, die mindestens 2 Wochen der Behandlung absolvierten, wobei es sich hierbei um eine andere Population als die ursprünglich zur Behandlung zugewiesene handelt. Darüber hinaus wurde Risperidon auch weiterhin mit einer zahlenmäßig überlegenen Effektschätzung assoziiert – sogar bei Patienten, die > 2 Wochen behandelt wurden.

Im Vergleich zu anderen Antipsychotika wies Fanaptum eine spät einsetzende Wirkung auf. Verschiedene Ansätze in Bezug auf die unterschiedlichen Datensätze unterstützen die Auffassung, dass eine vollständige Wirksamkeit von Fanaptum nicht vor Woche 3 erreicht wird. In Studie 3101 zum Beispiel, bei der eine vollständige Wirkung im Vergleich zu Placebo einer Senkung um 5 PANSS-T-Punkte entsprechen würde, ist auffällig, dass der Unterschied bei Ziprasidon in Woche 1 bereits 2,4 betrug, während er bei Fanaptum bei 0,1 lag. In ähnlicher Weise betrug er bei Ziprasidon in Woche 2 bereits 4,2, d. h. eine fast vollständige Wirksamkeit, während der Unterschied bei Fanaptum erst auf 2,8 angestiegen war. Die spät einsetzende Wirkung wird als deutlicher Nachteil erachtet.

Eine anhaltende Langzeit-Wirkung nach der Stabilisierung bei Fanaptum wurde in Studie 2301 untersucht und nachgewiesen, in der Patienten, die die Behandlung mit Fanaptum fortsetzten, eine signifikant niedrigere Rate an Rezidiven oder bevorstehenden Rezidiven im Vergleich zu Patienten, die zu Placebo gewechselt waren, aufwiesen. Da die randomisierte Absetzstudie jedoch vom Design her nur die Responder einschließen konnte (d. h. die Population wird angereichert), kann das Ausmaß der Wirkung nur aus den Kurzzeitstudien abgeleitet werden. Es wurden zusätzliche Daten aus der unverblindeten Studie US01 vorgelegt, die zwei Arten des Wechsels zu Fanaptum von einer anderen Behandlung – schrittweise (über zwei Wochen) oder unmittelbar – verglich. Diese Studie mit einem unverblindeten Design und dem Mangel an einer Patientengruppe, die randomisiert einer anderen Behandlung als Fanaptum oder Placebo zugeteilt wurden, war nicht dazu konzipiert, die Wirksamkeit bei Patienten, die von einer anderen Behandlung wechselten, zu bestimmen.

Der indirekte Vergleich der Wirksamkeit, der vom Antragsteller vorgeschlagen wurde, erfüllt nicht die methodischen Standards für systematische Überprüfungen (zum Beispiel eine umfassende Recherchestrategie, transparente und replizierbare Einschlusskriterien), was die Zuverlässigkeit der möglichen Schlussfolgerungen begrenzt.

Abschließend lässt sich feststellen, dass Iloperidon eine mäßige Wirkung hat. Darüber hinaus zeigt es eine Verzögerung beim Einsetzen der Wirkung. Dies führt zu erheblichen Bedenken bezüglich der Behandlung einer akuten Exazerbation einer Schizophrenie.

- **Sicherheit**

Das Hauptsicherheitsproblem von Iloperidon ist, dass es eine QTc-Verlängerung mit den daraus resultierenden Risiken für Arrhythmie und plötzlichen Tod verursacht.

Iloperidon hat eine hohe Affinität für die hERG-Kanäle und führt zu einer expositionsabhängigen QTc-Verlängerung. In der Thorough-QTc-Studie (Studie CIL0522A2328) betrug die mittlere Veränderung des

QTcF ab der Baseline im Steady-State zum Tmax etwa 9 msec in der Gruppe mit 8 mg und 12 mg zweimal täglich und 15,4 msec in der Gruppe, die 24 mg Iloperidon einmal täglich erhielt, im Vergleich zu 1,3 msec in der Gruppe, die Quetiapin erhielt (Negativkontrolle).

Bei der Überprüfung der Ergebnisse der Thorough-QTc-Studie wurde festgestellt, dass von 94 Patienten, die Iloperidon in verschiedenen Dosen ohne metabolische Hemmung erhalten hatten, in der sekundären QTc-Population 43 bzw. 2 Patienten eine Verlängerung des QTcF von mehr als 30 msec bzw. 60 msec entwickelten.

Im klinischen Prüfungsprogramm zeigten 4,5 % der mit Iloperidon behandelten Patienten ungeachtet der Dosis (4-24 mg/Tag) zu irgendeinem Zeitpunkt einen Anstieg um mehr als 60 msec.

Es kam in den klinischen Prüfungen zu 6 Fällen plötzlichen Todes oder Todes aufgrund von kardialen UE. Da 4 423 Patienten Iloperidon erhalten hatten, entspricht dies 0,14 % aller behandelten Patienten. Sehr wenige detaillierte Informationen sind aus der Zeit nach der Markteinführung verfügbar. Es gab 33 Todesfälle, von denen 3 Patienten im Schlaf starben, 6 starben eines plötzlichen Todes und 6 Fälle waren kardialen Ursprungs. Mindestens ein Todesfall könnte möglicherweise auf eine ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de Pointes gefolgt sein. Darüber hinaus liegt in der Literatur mindestens ein Fall von Arrhythmie vor. Leider war der CYP2D6-Genotyp der Patienten, die während der klinischen Studien oder nach der Markteinführung starben, nicht bekannt.

Darüber hinaus beruht der Metabolismus von Iloperidon stark auf CYP3A4 und CYP2D6. Dies schafft Potenzial für eine erhöhte Exposition gegenüber dem Arzneimittel infolge einer Arzneimittelwechselwirkung oder genetischer Polymorphismen. Unter Anerkennung des Zusammenhangs zwischen einer QTc-Verlängerung (und den damit verbundenen Risiken) und der Exposition schlug der Antragsteller im Zuge dieser erneuten Überprüfung eine Gegenanzeige bei CYP2D6-Langsammetabolisierern oder Patienten mit unbekanntem CYP2D6-Metabolisiererstatus sowie für die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen starke CYP2D6- oder CYP3A4-Hemmer sind, vor.

Allerdings wirft der Metabolismus von Iloperidon weiterhin Bedenken in Bezug auf seine expositionsabhängigen Risiken auf. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Iloperidon angesichts der wahrscheinlichen Variabilität der Effizienz von Stoffwechselwegen von geringerer Bedeutung sicher zusammen mit schwachen und/oder mäßigen Hemmern von CYP2D6 und/oder CYP3A4 gegeben werden kann. Das heißt, dass Patienten im Sinne eines Vorsorgeansatzes mit einer großen Anzahl anderer Arzneimittel nicht sicher gleichzeitig behandelt werden könnten.

Abschließend lässt sich feststellen, dass Iloperidon ein wesentliches arrhythmogenes Potenzial hat, das offensichtlich wird, wenn alle verfügbaren nicht klinischen und klinischen Daten (einschließlich der Thorough-QTc-Studie, des klinischen Programms insgesamt und auch der Fälle kardial bedingter/plötzlicher ungeklärter Todesfälle in den klinischen Prüfungen und nach der Markteinführung) berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung der komplexen Kausalkette, die die Exposition gegenüber Iloperidon mit Ereignissen, wie etwa Torsade de Pointes, in Zusammenhang bringt, einschließlich unbekannter und stochastischer Elemente sowie Elemente, die einer unvorhersagbaren Variabilität unterliegen, ist man der Auffassung, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung dem festgestellten Risiko in der klinischen Praxis nicht hinreichend begegnen würden. Der Vorschlag zur Durchführung von EKGs zum geschätzten Tmax zum Beispiel könnte zu einem Verfehlen des tatsächlichen Tmax aufgrund von intrinsischen und extrinsischen Faktoren führen, was zu einer Unterschätzung der QTcF-Verlängerung führen könnte.

Ob die korrekte Umsetzung aller Maßnahmen im klinischen Umfeld durchführbar wäre, ist darüber hinaus aus praktischen Gründen (zum Beispiel hinsichtlich der Verfügbarkeit eines entsprechend geschulten Kardiologen) fraglich, wie auch von den Experten beim Ad-hoc-Treffen angesprochen wurde.

Iloperidon ist mit extrapyramidalen Wirkungen assoziiert, jedoch zu einem mäßigen Grad. Akathisie wurde insbesondere bei Patienten, die mit Iloperidon behandelt wurden, in geringeren Raten als bei Patienten, die in den vorgelegten aktiv-kontrollierten Studien mit dem aktiven Vergleichspräparat behandelt wurden, berichtet. In diesen Studien waren die Vergleichspräparate Antipsychotika mit einem anerkannten Grad an Tendenz für Akathisie bei den untersuchten Dosen.

Wie im Zusammenhang mit der Wirksamkeit bereits erwähnt, erfüllt der indirekte Vergleich der Akathisie, der vom Antragsteller vorgeschlagen wurde, nicht die methodischen Standards für systematische Überprüfungen (zum Beispiel eine umfassende Recherchestrategie, transparente und replizierbare Einschlusskriterien), was die Zuverlässigkeit der möglichen Schlussfolgerungen begrenzt.

Iloperidon ist auch mit einer klinisch signifikanten Gewichtszunahme assoziiert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Sicherheit von Iloperidon nicht hinreichend nachgewiesen wurde.

Begründung für die Versagung

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Unter Berücksichtigung aller verfügbaren nicht klinischen und klinischen Daten (einschließlich der Thorough-QTc-Studie, des klinischen Programms insgesamt und auch der Fälle kardial bedingter/plötzlicher ungeklärter Todesfälle in den klinischen Prüfungen und nach der Markteinführung) hat Iloperidon ein wesentliches und expositionsabhängiges arrhythmogenes Potenzial. Man ist nicht der Auffassung, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung dem festgestellten Risiko in diesem speziellen Fall hinreichend begegnen würden. Demgemäß wurde die Sicherheit von Iloperidon nicht hinreichend nachgewiesen.
- Außerdem hat Iloperidon eine mäßige Wirkung. Darüber hinaus zeigt es eine Verzögerung beim Einsetzen der Wirkung. Dies führt zu erheblichen Bedenken bei der Behandlung einer akuten Exazerbation einer Schizophrenie. Unter Berücksichtigung des Sicherheits- und Wirksamkeitsprofils von Iloperidon insgesamt kann daher keine Patientenpopulation identifiziert werden, bei der man der Auffassung ist, dass der Nutzen der Behandlung gegenüber den schweren Sicherheitsbedenken überwiegt.

wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Iloperidon auf Grundlage der o. g. Punkte als negativ erachtet.

Der CHMP ist der Ansicht, dass die Sicherheit des oben genannten Arzneimittels gemäß Artikel 12 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 nicht angemessen oder ausreichend nachgewiesen wurde.

Daher empfahl der CHMP die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Fanaptum.