

10. November 2017
EMA/729957/2017
EMA/H/C/004149

Fragen und Antworten

Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Fanaptum (Iloperidon)

Ergebnis der erneuten Überprüfung

Am 20. Juli 2017 verabschiedete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten und empfahl die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für das Arzneimittel Fanaptum, das zur Behandlung von Schizophrenie vorgesehen war. Das Unternehmen, das die Genehmigung beantragte, ist Vanda Pharmaceuticals Ltd.

Das Unternehmen beantragte eine erneute Überprüfung des ursprünglichen Gutachtens. Nach Abwägung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das Gutachten erneut und bestätigte am 9. November 2017 die Versagung der Zulassung.

Was ist der Fanaptum?

Fanaptum ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Iloperidon enthält. Es sollte als Tabletten erhältlich sein.

Wofür sollte Fanaptum angewendet werden?

Fanaptum sollte zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen angewendet werden. Schizophrenie ist eine psychische Erkrankung mit einer Reihe von Symptomen wie wirres Denken und Sprechen, Halluzinationen (Hören oder Sehen von Dingen, die nicht wirklich da sind), Misstrauen und Wahnvorstellungen.

Wie wirkt Fanaptum?

Der Wirkstoff in Fanaptum, Iloperidon, ist ein Antipsychotikum. Sein Wirkmechanismus ist unbekannt. Es wird jedoch vermutet, dass er an bestimmte Rezeptoren (Targets) für Neurotransmitter an Nervenzellen im Gehirn bindet. Neurotransmitter sind Botenstoffe, durch die Nervenzellen mit ihren Nachbarzellen kommunizieren. Man nimmt an, dass Iloperidon Rezeptoren für die Neurotransmitter Dopamin und 5-Hydroxytryptamin (auch Serotonin genannt) blockiert, die bei Schizophrenie eine Rolle

spielen. Durch das Blockieren dieser Rezeptoren soll Iloperidon die Aktivität des Gehirns normalisieren und die Symptome der Erkrankung lindern.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Das Unternehmen legte die Ergebnisse aus zwei Hauptstudien von vier- bzw. sechszwanzigwöchiger Dauer vor. In der mit 567 Patienten durchgeführten Kurzzeitstudie wurde Fanaptum mit dem Schizophrenie-Arzneimittel Ziprasidon und Placebo (einer Scheinbehandlung) verglichen. Bei dieser Studie war der Hauptindikator für die Wirksamkeit die Veränderung der Symptome der Patienten nach vier Wochen, die mit einer Standardskala für Schizophrenie gemessen wurde. In der Langzeitstudie, an der 193 Patienten teilnahmen, wurde Fanaptum mit Placebo verglichen. Dabei wurde die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Symptome beim Patienten (erster Rückfall) gemessen.

Was waren die wesentlichen Bedenken, die den CHMP dazu veranlassten, die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu empfehlen?

Zum Zeitpunkt der ersten Empfehlung war der CHMP der Auffassung, dass die Wirksamkeit von Fanaptum in den Studien mäßig war. Außerdem hob der CHMP das Einsetzen der Wirkung des Arzneimittels nach zwei bis drei Wochen hervor, was für die Behandlung von plötzlichen (akuten) Schizophrenie-Episoden Bedenken aufwirft.

Im Hinblick auf die Sicherheit war der CHMP aufgrund der Wirkungen des Arzneimittels auf das Herz besorgt: Fanaptum verursacht QT-Verlängerung, eine Veränderung der elektrischen Herzaktivität, die zu einer lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung führen kann. Der Ausschuss betrachtete dieses Risiko trotz der vom Unternehmen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung als bedeutend.

Schließlich hegte der CHMP Bedenken, dass Fanaptum im Körper von Leberenzymen abgebaut wird, deren Aktivität bei bestimmten Patienten und durch bestimmte andere Arzneimittel geringer ausfällt. Infolgedessen können manche Patienten höhere Fanaptumkonzentrationen im Blut aufweisen, was deren Risiko für QT-Verlängerung erhöhen würde.

Während der erneuten Überprüfung analysierte der CHMP erneut die vom Unternehmen vorgelegten Daten sowie seinen Vorschlag zur Einführung mehrerer neuer Maßnahmen zur Beherrschung des Risikos einer QT-Verlängerung. Zu den Maßnahmen gehörte die Beschränkung der Anwendung auf Patienten, deren Behandlung mit einem anderen Antipsychotikum fehlschlug oder nicht länger vertragen wurde, sowie das Verbot der Anwendung bei Patienten, die das Arzneimittel nicht wirksam abbauen können oder die bestimmte andere Arzneimittel einnehmen.

Dennoch hatte der CHMP immer noch Bedenken wegen des Risikos der QT-Verlängerung und war der Meinung, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen dieses Risiko in der klinischen Praxis nicht angemessen berücksichtigen würden. Außerdem hatte der Ausschuss immer noch Bedenken wegen der mäßigen Wirksamkeit von Fanaptum und seiner verzögert einsetzenden Wirkung.

Der CHMP kam daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Fanaptum gegenüber den Risiken nicht überwiegt, und blieb bei seiner bisherigen Empfehlung, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen.

Welche Konsequenzen hat die Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Studien teilnehmen?

Das Unternehmen teilte dem CHMP mit, dass derzeit keine klinischen Studien mit Fanaptum in der EU laufen.