

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που παρουσιάστηκαν από τον
Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων**

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Fanaptum

- **Ποιότητα**

Η ποιότητα του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος θεωρείται αποδεκτή όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τους όρους που αναφέρονται στην ΠΧΠ. Οι φυσικοχημικές και βιολογικές πτυχές που σχετίζονται με την ομοιόμορφη κλινική επίδοση του προϊόντος έχουν μελετηθεί και ελέγχονται με ικανοποιητικό τρόπο.

- **Μη κλινικά στοιχεία**

Η ιλοπεριδόνη και ο μεταβολίτης P88 παρουσιάζουν σχετικά υψηλή χημική συγγένεια με τον δίαυλο hERG (τιμές της IC₅₀ στα 12,4 και 24,1 ng/mL). Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η ιλοπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του διαστήματος QT. Επιμήκυνση του δυναμικού δράσης παρατηρήθηκε σε κοιλιακές ίνες Purkinje σκύλων, γεγονός που επιβεβαιώνει το προ-αρρυθμογόνο δυναμικό της ιλοπεριδόνης. Δεν παρατηρήθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QT σε in vivo μελέτες που διενεργήθηκαν σε σκύλους. Ωστόσο, στις μελέτες που διενεργήθηκαν σε σκύλους φαίνεται ότι η έκθεση ήταν μικρότερη από ό,τι στο κλινικό περιβάλλον και, για τον λόγο αυτό, κατά κοινή ομολογία η μη επιμήκυνση του διαστήματος QT στις in vivo μελέτες σε σκύλους δεν αμβλύνει τις ανησυχίες που έχουν εκφραστεί βάσει των in vitro μελετών.

Η αρρυθμογόνος δράση της ιλοπεριδόνης σχετίζεται μηχανιστικά με την επιλεκτική αναστολή των καρδιακών διαύλων καλίου, η οποία προκαλεί την καθυστερημένη επαναπόλωση που παρατηρήθηκε στις χαρακτηριστικές επιμηκύνσεις δυναμικού δράσης στις κοιλιακές ίνες Purkinje σκύλων. Η ιλοπεριδόνη δεν παρουσιάζει σημαντική χημική συγγένεια με τους καρδιακούς διαύλους νατρίου ή/και ασβεστίου σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Συνεπώς, απουσιάζουν οι μηχανισμοί που θα μπορούσαν ενδεχομένως να μετριάσουν το έντονο προ-αρρυθμογόνο δυναμικό της ιλοπεριδόνης.

Τα συνολικά μη κλινικά φαρμακολογικά δεδομένα για την ασφάλεια υποδεικνύουν κίνδυνο επιμήκυνσης του διαστήματος QT (αποκλεισμός διαύλων hERG, επιμήκυνση καθυστέρησης δυναμικού δράσης σε ίνες Purkinje σκύλων).

- **Αποτελεσματικότητα**

Η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του Fanaptum σε ασθενείς με οξύ επεισόδιο σχιζοφρένειας έχει εξεταστεί κυρίως στο πλαίσιο πέντε ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών. Τρεις από τις μελέτες αυτές, η B202, η 3000 και η 3005 δεν κατέδειξαν υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου σύμφωνα με τα προκαθορισμένα πρωτεύοντα τελικά σημεία και τα σχέδια ανάλυσης της κάθε μελέτης, ενώ δύο από αυτές, η 3004 και η 3101, εκπλήρωσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια υπεροχής έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, στη μελέτη 3004 συμμετείχαν και ασθενείς με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και για την υποομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια δεν καταδείχθηκε αποτελεσματικότητα. Συνεπώς, η μοναδική θετική βραχυπρόθεσμη μελέτη η οποία διενεργήθηκε αποκλειστικά σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ήταν η μελέτη 3101. Στην εν λόγω μελέτη, η μείωση στην κλίμακα PANSS με τη χρήση ιλοπεριδόνης 24 mg παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 4, όμως το μέγεθος της δράσης ήταν μέτριο, ήτοι μείωση περίπου 5 βαθμών στην κλίμακα PANNS-T έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η αποτελεσματικότητα ημερήσιων δόσεων χαμηλότερων από 24 mg δεν εξετάστηκε επαρκώς. Χαμηλές δόσεις της τάξεως των 4-8 mg/ημερησίως αποδείχθηκαν αποτελεσματικές σε μία μελέτη (3004), ενώ σε ορισμένες μελέτες δόσεις των 12 mg/ημερησίως (3000), 10-16 mg/ημερησίως (3004) ή 12-16 mg/ημερησίως (3005) κατέδειξαν επίσης υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, κατά την αξιολόγηση των μεμονωμένων δόσεων δεν διενεργήθηκε διόρθωση για πολλαπλότητα. Συνεπώς, η

αποτελεσματικότητα για τη δόση 12 mg/ημερησίως δεν καταδείχθηκε με πειστικό τρόπο. Οι υποβληθείσες αναλύσεις φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής παρουσίαζαν θεμελιώδη σφάλματα διότι στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο αντιστοιχούσε μηδενική τιμή, γεγονός που επηρέασε τα αποτελέσματα της ανάλυσης. Συμπερασματικά, δεν τεκμηριώνονται επαρκώς οι δηλώσεις που αφορούν τη σχέση δόσης-ανταπόκρισης για τη δόση κάτω των 24 mg/ημερησίως (η δόση που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη 3101).

Φάρμακο σύγκρισης συμπεριλήφθηκε στις μελέτες 3000 (αλοπεριδόλη), 3004 και 3005 (ρισπεριδόνη) και 3101 (ζιπρασιδόνη). Παρόλο που ο πρωταρχικός στόχος των εν λόγω μελετών δεν ήταν η μέτρηση της συγκριτικής αποτελεσματικότητας, το μέγεθος της δράσης του Fanaptum ήταν παρόμοιο με εκείνο της ζιπρασιδόνης αλλά υποδεέστερο της αλοπεριδόλης και της ρισπεριδόνης. Ο αιτών υποστήριξε ότι η διαφορά που αναδείχθηκε μεταξύ του Fanaptum και της ρισπεριδόνης οφείλεται ενδεχομένως εν μέρει στον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών οι οποίοι λάμβαναν Fanaptum και διέκοψαν τη θεραπεία πρώιμα λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας κατά την τιτλοδότηση. Ωστόσο, εκ των υστέρων αναλύσεις που παρουσιάστηκαν προς επίρρωση του εν λόγω επιχειρήματος βασίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας, ήτοι επρόκειτο για πληθυσμό διαφορετικό από τον πληθυσμό που είχε αρχικά επιλεγεί για να υποβληθεί σε θεραπεία. Επιπλέον, η ρισπεριδόνη παρουσίασε πάρα ταύτα υπεροχή στην εκτιμώμενη δράση - ακόμη και στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για διάστημα >2 εβδομάδων.

Συγκριτικά με άλλα αντιψυχωσικά, το Fanaptum παρουσιάζει καθυστερημένη έναρξη δράσης. Διάφορα σύνολα δεδομένων ενισχύουν τη θεωρία ότι η πλήρης αποτελεσματικότητα του Fanaptum δεν επιτυγχάνεται πριν από την Εβδομάδα 3. Για παράδειγμα, στη μελέτη 3101 στην οποία αναμενόταν ότι η πλήρης δράση έναντι του εικονικού φαρμάκου θα αντιστοιχούσε σε μείωση 5 βαθμών στην κλίμακα PANSS-T, διαπιστώθηκε ότι η διαφορά την Εβδομάδα 1 ήταν ήδη 2,4 για τη ζιπρασιδόνη, ενώ για το Fanaptum ήταν μόλις 0,1 βαθμοί. Ομοίως, την Εβδομάδα 2 η διαφορά για τη ζιπρασιδόνη ήταν 4,2, που αντιστοιχούσε σχεδόν σε πλήρη αποτελεσματικότητα, ενώ για το Fanaptum η διαφορά ήταν μόλις 2,8. Η καθυστερημένη έναρξη της δράσης θεωρείται σημαντικό μειονέκτημα.

Στη συνέχεια, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του Fanaptum μετά τη σταθεροποίηση μελετήθηκε και καταδείχθηκε στη μελέτη 2301, στην οποία ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν το Fanaptum παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών ή επικείμενων υποτροπών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, δεδομένου ότι η τυχαιοποιημένη μελέτη απόσυρσης είχε σχεδιαστεί κατά τρόπο ώστε να συμπεριλαμβάνει μόνο τους αποκριθέντες ασθενείς, με αποτέλεσμα ο πληθυσμός της μελέτης να έχει τροποποιηθεί, το μέγεθος της δράσης μπορεί να υπολογιστεί μόνο από τις βραχυπρόθεσμες μελέτες. Πρόσθετα δεδομένα συγκεντρώθηκαν από τη μελέτη ανοιχτής ετικέτας US01, στην οποία συγκρίθηκαν δύο τρόποι μετάβασης στο Fanaptum από άλλο φάρμακο: σταδιακά (εντός δύο εβδομάδων) ή αμέσως. Ωστόσο, η εν λόγω μελέτη, δεδομένου ότι είχε σχεδιαστεί ως μελέτη ανοιχτής ετικέτας και δεν περιελάμβανε την τυχαιοποίηση ομάδας ασθενών που λάμβαναν άλλο φάρμακο πέραν του Fanaptum ή εικονικό φάρμακο, δεν είχε σχεδιαστεί για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που λάμβαναν προηγούμενης άλλης θεραπεία.

Η έμμεση σύγκριση που πρότεινε ο αιτών για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας δεν ανταποκρίνεται στα μεθοδολογικά πρότυπα των συστηματικών ανασκοπήσεων (για παράδειγμα, ολοκληρωμένη στρατηγική αναζήτησης, διαφανή και αναπαράξιμα κριτήρια συμμετοχής), με αποτέλεσμα να περιορίζεται η αξιοπιστία των συμπερασμάτων.

Συμπερασματικά, η ιλοπεριδόνη παρουσιάζει περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Επιπροσθέτως, έχει παρουσιάσει καθυστερημένη έναρξη δράσης, γεγονός που εγείρει σημαντική ανησυχία όσον αφορά τη θεραπεία της οξείας παρόξυνσης της σχιζοφρένειας.

- **Ασφάλεια**

Το βασικό ζήτημα σχετικά με την ασφάλεια της ιλοπεριδόνης είναι ότι προκαλεί επιμήκυνση του διαστήματος QTc με αποτέλεσμα να υπάρχει κίνδυνος αρρυθμίας και αιφνίδιου θανάτου.

Η ιλοπεριδόνη παρουσιάζει υψηλή χημική συγγένεια με τους διαύλους hERG και προκαλεί επιμήκυνση του διαστήματος QTc ανάλογα με την έκθεση. Στην αναλυτική μελέτη για το διάστημα QTc (μελέτη C1LO522A2328), η μέση αλλαγή στο διάστημα QTcF από την αρχική στη σταθερή κατάσταση στο T_{max} ήταν περίπου 9 msec στις ομάδες που λάμβαναν 8 mg και 12 mg δύο φορές ημερησίως, και 15,4 msec στην ομάδα που λάμβανε ιλοπεριδόνη 24 mg μία φορά ημερησίως έναντι 1,3 msec στην ομάδα που λάμβανε κουετιαπίνη (αρνητικός μάρτυρας).

Κατά την επανεξέταση των αποτελεσμάτων της αναλυτικής μελέτης για το διάστημα QTc, από τους 94 ασθενείς που έλαβαν ιλοπεριδόνη σε διαφορετικές δόσεις χωρίς μεταβολική αναστολή στον πληθυσμό δευτερεύοντος διαστήματος QTc, 43 και 2 ασθενείς, αντίστοιχα, παρουσίασαν επιμήκυνση του διαστήματος QTcF μεγαλύτερη από 30 και 60 msec.

Στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών, 4,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιλοπεριδόνη, ανεξαρτήτως της δόσης (4-24 mg/ημερησίως) παρουσίασαν σε κάποιο χρονικό σημείο αύξηση μεγαλύτερη των 60 msec.

Στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών σημειώθηκαν 6 περιστατικά αιφνίδιου θανάτου ή θανάτου λόγω καρδιακής ανεπιθύμητης ενέργειας. Δεδομένου ότι 4.423 ασθενείς έλαβαν ιλοπεριδόνη, το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί στο 0,14% όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Ελάχιστες λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες για το μετεγκριτικό στάδιο. Σημειώθηκαν 33 θάνατοι εκ των οποίων 3 ασθενείς κατέληξαν κατά τη διάρκεια του ύπνου, 6 κατέληξαν από αιφνίδιο θάνατο, ενώ υπήρξαν 6 περιστατικά θανάτου καρδιακής αιτιολογίας. Ενός τουλάχιστον θανάτου προηγήθηκε πιθανόν κοιλιακή αρρυθμία και ριπιδοειδής ταχυκαρδία. Επιπροσθέτως, στη βιβλιογραφία υπάρχει τουλάχιστον μία αναφορά περιστατικού αρρυθμίας. Δυστυχώς, ο γονότυπος CYP2D6 των ασθενών οι οποίοι κατέληξαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ή κατά το μετεγκριτικό στάδιο δεν ήταν γνωστός.

Επιπλέον, δεδομένου ότι ο μεταβολισμός της ιλοπεριδόνης βασίζεται σε σημαντικό βαθμό στους γονότυπους CYP3A4 και CYP2D6, υπάρχει το ενδεχόμενο αυξημένης έκθεσης στο φάρμακο ως συνέπεια αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων και γενετικών πολυμορφισμών. Αναγνωρίζοντας τη σχέση μεταξύ επιμήκυνσης του διαστήματος QTc (και των συνδεδόμενων κινδύνων) και έκθεσης, ο αιτών πρότεινε για τους σκοπούς της παρούσας επανεξέτασης μια αντένδειξη για κακούς μεταβολιστές του CYP2D6 ή για ασθενείς με μη γνωστή κατάσταση των μεταβολιστών του CYP2D6, καθώς και για την ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που είναι γνωστοί ως ισχυροί αναστολείς των CYP3D6 ή CYP3A4.

Ωστόσο, ο μεταβολισμός της ιλοπεριδόνης συνεχίζει να εγείρει ανησυχία λόγω των κινδύνων που ενέχει η δοσοεξαρτώμενη έκθεση σε αυτήν. Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος αν είναι ασφαλής η συγχορήγηση ιλοπεριδόνης και αδύναμων ή/και μέτριων αναστολέων των CYP2D6 ή/και CYP3A4, δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα των ελάσσονων μεταβολικών οδών μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις. Αυτό σημαίνει ότι, για σκοπούς προφύλαξης, οι ασθενείς δεν θα μπορούν να λαμβάνουν με ασφάλεια ταυτόχρονη θεραπεία με πλήθος άλλων φαρμάκων.

Συμπερασματικά, η ιλοπεριδόνη διαθέτει σημαντικό αρρυθμογόνιο δυναμικό, το οποίο καθίσταται εμφανές εάν ληφθούν υπόψη όλα τα διαθέσιμα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα (μεταξύ άλλων η αναλυτική μελέτη για το διάστημα QTc, το συνολικό κλινικό πρόγραμμα, καθώς και τα περιστατικά θανάτων καρδιακής αιτιολογίας/αιφνίδιων ανεξήγητων θανάτων κατά τις κλινικές δοκιμές και κατά το μετεγκριτικό στάδιο).

Έχοντας υπόψη τη σύνθετη αιτιολογική αλυσίδα που συνδέει την έκθεση στην ιλοπεριδόνη με συμβάντα όπως η ριπιδοειδής ταχυκαρδία, συμπεριλαμβανομένων των άγνωστων και τυχαίων στοιχείων αλλά και των στοιχείων που υπόκεινται σε απρόβλεπτες διακυμάνσεις, κρίνεται ότι τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων δεν θα αντιμετώπιζαν δεόντως τον προσδιορισθέντα κίνδυνο στην κλινική

πρακτική. Για παράδειγμα, στην πρόταση για τη διενέργεια ΗΚΓ στο εκτιμώμενο T_{max} δεν θα λαμβανόταν ενδεχομένως υπόψη το πραγματικό T_{max} λόγω εγγενών ή εξωγενών παραγόντων, με αποτέλεσμα να υποτιμηθεί η επιμήκυνση του διαστήματος QTcF.

Επιπροσθέτως, εάν η ορθή εφαρμογή του συνόλου των μέτρων θα ήταν εφικτή σε όλα τα κλινικά περιβάλλοντα θεωρείται αμφίβολο για πρακτικούς λόγους (παράδειγματος χάριν, διαθεσιμότητα κατάλληλα εκπαιδευμένων καρδιολόγων), όπως αναφέρθηκε επίσης από τους εμπειρογνώμονες στην ad-hoc συνάντηση.

Η ιλοπεριδόνη συσχετίζεται με εξωπυραμидικές επιπτώσεις αλλά σε περιορισμένο βαθμό. Ειδικότερα, στους ασθενείς που έλαβαν ιλοπεριδόνη αναφέρθηκε ακαθησία σε χαμηλότερα ποσοστά από ό,τι στους ασθενείς που έλαβαν τα φάρμακα σύγκρισης στο πλαίσιο των ελεγχόμενων με φάρμακο σύγκρισης δοκιμών που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα. Στις δοκιμές αυτές τα φάρμακα σύγκρισης ήταν αντιψυχωσικά που είναι γνωστό ότι προκαλούν συγκεκριμένο βαθμό ακαθησίας στις δόσεις που μελετήθηκαν.

Όπως αναφέρθηκε για την αποτελεσματικότητα, η έμμεση σύγκριση για την ακαθησία που προτάθηκε από τον αιτούντα δεν πληροί τα μεθοδολογικά πρότυπα των συστηματικών ανασκοπήσεων (για παράδειγμα, ολοκληρωμένη στρατηγική αναζήτησης, διαφανή και αναπαράξιμα κριτήρια συμμετοχής), με αποτέλεσμα να περιορίζεται η αξιοπιστία των συμπερασμάτων.

Η ιλοπεριδόνη έχει επίσης συσχετιστεί με κλινικά σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους.

Συνοπτικά, η ασφάλεια της ιλοπεριδόνης δεν έχει καταδειχθεί επαρκώς.

Λόγοι για την απόρριψη

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα (συμπεριλαμβανομένων της αναλυτικής μελέτης για το διάστημα QTc, του συνολικού κλινικού προγράμματος, καθώς και των περιστατικών θανάτων καρδιακής αιτιολογίας/αιφνίδιων ανεξήγητων θανάτων κατά τις κλινικές δοκιμές και κατά το μετεγκριτικό στάδιο), η ιλοπεριδόνη διαθέτει σημαντικό και αρρυθμιογόνο δυναμικό ανάλογα με την έκθεση. Κρίνεται ότι τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων δεν θα μετρίαζαν επαρκώς τον κίνδυνο που προσδιορίζεται εν προκειμένω. Ως εκ τούτου, η ασφάλεια της ιλοπεριδόνης δεν έχει καταδειχθεί επαρκώς.
- Επιπλέον, η ιλοπεριδόνη παρουσιάζει περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Επιπροσθέτως, έχει παρουσιάσει καθυστερημένη έναρξη δράσης, γεγονός που εγείρει σημαντική ανησυχία όσον αφορά τη θεραπεία της οξείας παρόξυνσης της σχιζοφρένειας. Συνεπώς, και λαμβάνοντας υπόψη τη συνολική ασφάλεια και την εικόνα αποτελεσματικότητας της ιλοπεριδόνης, δεν προσδιορίστηκε πληθυσμός ασθενών για τους οποίους κρίνεται ότι τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των σημαντικότερων ανησυχιών για την ασφάλεια.

Βάσει των ανωτέρω, η σχέση κινδύνου-οφέλους της ιλοπεριδόνης κρίνεται αρνητική.

Η CHMP έκρινε ότι, σύμφωνα με το άρθρο 12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, δεν έχει αποδειχθεί δεόντως ή επαρκώς η αποτελεσματικότητα του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος.

Συνεπώς, η CHMP εισηγήθηκε την άρνηση της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Fanaptum.