

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos de la denegación presentados por la Agencia
Europea de Medicamentos**

Conclusiones científicas y motivos de la denegación presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Resumen general de la evaluación científica de Fanaptum

- **Calidad**

La calidad de este producto se considera aceptable siempre que se utilice de acuerdo con las condiciones establecidas en la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP). Se han investigado los aspectos fisicoquímicos y biológicos pertinentes para el rendimiento clínico uniforme del producto y se controlan de forma satisfactoria.

- **Datos preclínicos**

La iloperidona y su metabolito P88 muestran una afinidad relativamente alta por el canal hERG (CI50 de 12,4 y 24,1 ng/ml). Esto indica que la iloperidona podría prolongar el intervalo QT. Se observó una prolongación del potencial de acción en las fibras de Purkinje ventriculares caninas, lo que confirma el potencial arritmógeno de la iloperidona. No se observaron prolongaciones del QT en los estudios *in vivo* realizados en perros. Sin embargo, en los estudios en perros la exposición parece ser inferior a la obtenida en el contexto clínico, por lo que no se considera que la ausencia de prolongación del QT en los estudios *in vivo* en perros disipe las preocupaciones suscitadas a partir de los estudios *in vitro*.

El mecanismo arritmógeno de la iloperidona se asocia a la inhibición selectiva de los canales del potasio cardíacos, que provoca el retraso de la repolarización observado en la prolongación característica del potencial de acción en las fibras de Purkinje ventriculares caninas. En concentraciones plasmáticas terapéuticas, la iloperidona no muestra una afinidad significativa por los canales del sodio ni del potasio cardíacos. Por tanto, no se dan los mecanismos que podrían mitigar la importante capacidad arritmógena de la iloperidona.

Los datos preclínicos generales sobre seguridad farmacológica indican un riesgo de prolongación del QT (bloqueo de hERG, prolongación de la duración del potencial de acción en las fibras de Purkinje caninas).

- **Eficacia**

La eficacia a corto plazo de Fanaptum en pacientes con un episodio agudo de esquizofrenia se ha descrito principalmente en cinco estudios controlados con placebo. Tres de estos estudios (B202, 3000 y 3005) no lograron demostrar la superioridad con respecto al placebo según sus criterios de valoración principales y planes de análisis predefinidos, y en los otros dos (3004 y 3101) se cumplieron los criterios predefinidos de superioridad con respecto al placebo. No obstante, el estudio 3004 también incluyó pacientes con un trastorno esquizoafectivo y no se demostró la eficacia en el subgrupo de pacientes con esquizofrenia. Por tanto, el estudio 3101 fue el único estudio a corto plazo con resultados positivos en el que participaron exclusivamente pacientes con esquizofrenia. En este estudio, la reducción de la puntuación PANSS obtenida con iloperidona 24 mg difirió de manera estadísticamente significativa de la observada con el placebo en la semana 4, aunque la magnitud del efecto fue pequeña, correspondiente a una reducción aproximada de 5 puntos en la escala PANNS-T en comparación con el placebo.

No se ha definido suficientemente la eficacia de dosis diarias inferiores a 24 mg. En un estudio (3004) fueron eficaces dosis de solo 4-8 mg/día, y en otros estudios también se observó una superioridad respecto al placebo con dosis de 12 mg/día (3000), 10-16 mg/día (3004) o 12-16 mg/día (3005). No obstante, no se realizó ninguna corrección por multiplicidad cuando se evaluaron las dosis individuales. Por tanto, no se ha podido establecer fehacientemente la eficacia de la dosis de 12 mg/día. Los análisis FC/FD presentados mostraban deficiencias fundamentales, ya que los pacientes del grupo del placebo fueron incluidos con un valor asignado de cero, lo que repercutió en los resultados de los análisis. En conclusión, no hay pruebas sólidas que permitan afirmar la existencia de una relación dosis-respuesta por

debajo de 24 mg/día (la dosis utilizada en el estudio 3101).

Se incluyó un fármaco de comparación activo en los estudios 3000 (haloperidol), 3004 y 3005 (risperidona) y 3101 (ziprasidona). Aunque el principal objetivo de estos estudios no era comparar la eficacia de los distintos fármacos, la magnitud del efecto de Fanaptum fue semejante aparentemente a la de la ziprasidona, pero inferior a la del haloperidol y la risperidona. El solicitante alegó que esta diferencia aparente entre Fanaptum y la risperidona podría deberse en parte a que hubo un mayor número de pacientes tratados con Fanaptum que interrumpieron de forma prematura el tratamiento por falta de eficacia durante el ajuste de la dosis. Sin embargo, los análisis *a posteriori* presentados en defensa de este argumento se realizaron con los pacientes que completaron al menos 2 semanas de tratamiento, que constituyen una población diferente de la asignada inicialmente al tratamiento. Además, la risperidona siguió asociándose a un efecto estimado numéricamente superior, incluso en los pacientes tratados durante más de 2 semanas.

Fanaptum tarda más en hacer efecto que otros antipsicóticos. Distintos métodos aplicados a diversos conjuntos de datos confirman la idea de que la eficacia completa de Fanaptum no se alcanza antes de las 3 semanas. Por ejemplo, en el estudio 3101, en el que el efecto completo con respecto al placebo correspondió a una reducción de 5 puntos en la escala PANSS-T, cabe destacar que en la semana 1, esta diferencia era de 2,4 con la ziprasidona, mientras que con Fanaptum era de 0,1. Asimismo, en la semana 2 era de 4,2 con la ziprasidona, lo que casi equivale a la eficacia completa, mientras que con Fanaptum la diferencia seguía siendo de solo 2,8. La aparición tardía del efecto se considera un inconveniente considerable.

Se ha estudiado la eficacia continua a largo plazo tras la estabilización con Fanaptum y ha quedado demostrada en el estudio 2301, en el que los pacientes que siguieron recibiendo Fanaptum mostraron una tasa de recaídas o de recaídas inminentes significativamente inferior que los pacientes que pasaron a recibir placebo. No obstante, dado que el diseño aleatorizado del estudio de retirada obliga a incluir solo a los pacientes con respuesta, con el consiguiente enriquecimiento de la población, la magnitud del efecto solo se puede establecer a partir de los estudios a corto plazo. Se han obtenido más datos a partir del estudio abierto US01, en el que se compararon dos formas de cambiar a Fanaptum tras haber recibido otro tratamiento: gradual (a lo largo de dos semanas) o inmediata. Sin embargo, el diseño de este estudio —abierto y sin un grupo de pacientes asignados aleatoriamente a un tratamiento distinto de Fanaptum o a un placebo— no permite establecer la eficacia en los pacientes que cambian a Fanaptum tras haber recibido otro tratamiento.

La comparación indirecta de la eficacia propuesta por el solicitante no cumple las normas metodológicas de las revisiones sistemáticas (como una estrategia de búsqueda exhaustiva y unos criterios de inclusión transparentes y reproducibles), lo que reduce la fiabilidad de las conclusiones que puedan extraerse de dicha comparación.

En conclusión, la eficacia de la iloperidona es moderada. Además, su efecto tarda en aparecer, lo que constituye un problema importante en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esquizofrenia.

- **Seguridad**

El principal problema de seguridad que plantea la iloperidona es que prolonga el QTc, con el consiguiente riesgo de arritmia y muerte súbita.

La iloperidona muestra una gran afinidad por los canales hERG y provoca una prolongación del QTc dependiente de la exposición. En el estudio exhaustivo del QTc (estudio CIL0522A2328), la variación media del QTcF entre el momento basal y el estado de equilibrio en el T_{máx} fue de aproximadamente 9 ms en los grupos que recibieron 8 mg y 12 mg dos veces al día y de 15,4 ms en el grupo que recibió

24 mg de iloperidona al día, en comparación con 1,3 ms en el grupo tratado con quetiapina (control negativo).

Al revisar los resultados del estudio exhaustivo del QTc, de los 94 pacientes expuestos a distintas dosis de iloperidona, sin inhibición metabólica en la población secundaria para el análisis del QTc, 43 y 2 pacientes experimentaron una prolongación del QTcF de más de 30 y 60 ms, respectivamente.

En el programa de ensayos clínicos, el 4,5 % de los pacientes tratados con iloperidona experimentaron un aumento superior a 60 ms en algún momento, con independencia de la dosis recibida (4-24 mg/día).

En los ensayos clínicos se produjeron 6 casos de muerte súbita o muerte por AA cardíacos. Dado que 4 423 pacientes estuvieron expuestos a la iloperidona, esto corresponde al 0,14 % de todos los pacientes tratados. Se dispone de muy poca información detallada durante la actividad posterior a la comercialización. Se produjeron 33 muertes, de las cuales 3 tuvieron lugar durante el sueño, 6 correspondieron a muertes súbitas y 6 fueron de origen cardíaco. Al menos uno de los casos mortales pudo haber sido precedido de una arritmia ventricular y taquicardia ventricular en entorchado. Además, se ha descrito al menos un caso de arritmia en la literatura médica. Lamentablemente, se desconocía el genotipo de la CYP2D6 de los pacientes que fallecieron durante los estudios clínicos o la actividad posterior a la comercialización.

Además, dado que el metabolismo de la iloperidona depende en gran medida de la CYP3A4 y la CYP2D6, esto plantea la posibilidad de una mayor exposición al fármaco secundaria a interacciones farmacológicas y polimorfismos genéticos. Tras reconocer la relación entre la prolongación del QTc (y sus riesgos asociados) y la exposición, el solicitante propuso que en la presente revisión se estableciese una contraindicación en caso de una actividad metabólica deficiente de la CYP2D6 o en aquellos pacientes en los que se desconozca la actividad metabólica de la CYP2D6, así como para el uso concomitante de fármacos que sean inhibidores potentes conocidos de la CYP2D6 o la CYP3A4.

No obstante, el metabolismo de la iloperidona sigue planteando dudas en cuanto a sus riesgos dependientes de la exposición. Actualmente se desconoce si la iloperidona se puede administrar de forma segura con inhibidores débiles o moderados de la CYP2D6 y/o la CYP3A4, debido a la probable variabilidad de la eficiencia de las vías metabólicas secundarias. Esto significa que, como medida de precaución, los pacientes no podrían recibir un gran número de medicamentos concomitantes de forma segura.

En conclusión, la iloperidona posee un potencial arritmógeno considerable, que se hace evidente cuando se tienen en cuenta todos los datos preclínicos y clínicos disponibles (incluido el estudio exhaustivo del QTc, el programa clínico global y también los casos de muerte de causa cardíaca/muerte súbita inexplicada observados en los ensayos clínicos y la actividad posterior a la comercialización).

Teniendo en cuenta la compleja relación causal entre la exposición a la iloperidona y la aparición de acontecimientos como taquicardia ventricular en entorchado, así como elementos desconocidos y estocásticos y elementos sujetos a una variabilidad impredecible, se considera que las medidas de minimización del riesgo propuestas no son suficientes para corregir el riesgo identificado en la práctica clínica. Por ejemplo, la propuesta de realizar ECG en el T_{máx} estimado podría pasar por alto el T_{máx} real debido a factores intrínsecos o extrínsecos, con lo que se subestimaría la prolongación del QTcF.

Además, es dudoso que sea factible aplicar correctamente todo el conjunto de medidas en todos los contextos clínicos por razones prácticas (por ejemplo, la disponibilidad de cardiólogos con la formación necesaria), como también señalaron los expertos en la reunión *ad hoc*.

La iloperidona se asocia a efectos extrapiramidales, aunque en un grado moderado. En concreto, se notificaron tasas de acatisia más bajas en los pacientes tratados con iloperidona que en los tratados con los fármacos de comparación activos en los ensayos clínicos comparativos presentados, en los que se

utilizaron como fármacos de comparación antipsicóticos con un grado reconocido de propensión a producir acatisia en las dosis estudiadas.

Al igual que se ha indicado respecto a la eficacia, la comparación indirecta de la acatisia propuesta por el solicitante no cumple las normas metodológicas de las revisiones sistemáticas (como una estrategia de búsqueda exhaustiva y unos criterios de inclusión transparentes y reproducibles), lo que reduce la fiabilidad de las conclusiones que puedan extraerse de dicha comparación.

La iloperidona también se asocia a un aumento clínicamente significativo del peso corporal.

En resumen, la seguridad de la iloperidona no ha quedado suficientemente demostrada.

Motivos para la denegación

Considerando lo siguiente:

- Teniendo en cuenta todos los datos preclínicos y clínicos disponibles (incluido el estudio exhaustivo del QTc, el programa clínico global y también los casos de muerte de causa cardíaca/muerte súbita inexplicada observados en los ensayos clínicos y la actividad posterior a la comercialización), la iloperidona posee un potencial arritmógeno considerable y dependiente de la exposición. Se considera que las medidas de minimización del riesgo propuestas no son suficientes para corregir el riesgo identificado en este caso concreto. Por tanto, la seguridad de la iloperidona no ha quedado suficientemente demostrada.
- Además, la eficacia de la iloperidona es moderada. Además, su efecto tarda en aparecer, lo que constituye un problema importante en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esquizofrenia. En consecuencia, y teniendo en cuenta el perfil general de seguridad y eficacia de la iloperidona, no es posible identificar una población de pacientes en la que se considere que los beneficios del tratamiento sean superiores a los considerables problemas de seguridad.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se considera que la relación riesgo-beneficio de la iloperidona es negativa.

El CHMP considera que, conforme al artículo 12 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la seguridad del medicamento arriba mencionado no está adecuada o suficientemente demostrada.

Por tanto, el CHMP ha recomendado denegar la concesión de la autorización de comercialización para Fanaptum.