

I lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Fanaptumi teadusliku hindamise üldkokkuvõte

- **Kvaliteet**

Ravimi kvaliteeti loetakse vastuvõetavaks, kui seda kasutatakse ravimi omaduste kokkuvõttes määratletud tingimuste kohaselt. Ravimi ühetaolise kliinilise toimivuse tagamiseks vajalikke asjakohased füüsikalisi-keemilisi ja bioloogilisi tegureid on uuritud ja neid juhitakse rahuldavalt.

- **Mittekliinilised andmed**

Iloperidoon ja selle metaboliit P88 on suhteliselt suure afiinsusega hERG-kanali suhtes (IC₅₀ 12,4 ja 24,1 ng/l). See tähendab, et iloperidoon võib põhjustada QT-intervalli pikenemist. Koera vatsakese Purkinje kiududel täheldati aktsioonipotentsiaali pikenemist, mis kinnitab iloperidooni proarütmilist toimet. Koerte *in vivo* uuringus ei täheldatud QT-intervalli pikenemist. Koerte uuringutes näib ekspositsioon olevat siiski väiksem kui kliinilistes tingimustes, mistõttu ei kõrvalda QT-intervalli pikenemise puudumine koerte *in vivo* uuringutes *in vitro* uuringutes tekkinud küsimusi.

Iloperidooni arütmogeensus on põhjuslikult seotud südame kaaliumikanali selektiivse inhibeerimisega, tekitades repolarisatsiooni hilinemise, mida täheldatakse koera vatsakeste Purkinje kiudude aktsioonipotentsiaali iseloomuliku pikenemise korral. Iloperidoonil puudub terapeutilisel plasmakontsentratsioonil oluline afiinsus südame naatriumi- ja/või kaltsiumikanalite suhtes. Seega puuduvad mehhanismid, mis võiksid leevendada iloperidooni väljendunud proarütmogeenset toimet.

Mittekliinilised ohutuse farmakoloogilised üldandmed viitavad seega QT-intervalli pikenemise riskile (hERG blokaad, aktsioonipotentsiaali kestuse pikenemine koera Purkinje kiududel).

- **Efektiivsus**

Fanaptumi lühiajalist efektiivsust skisofreenia ägeda episoodiga patsientidel on peamiselt iseloomustatud viies platseebokontrolliga uuringus. Neist kolmes (B202, 3000, 3005) ei õnnestunud eelmääratletud esmaste tulemusnäitajate ja analüüsiplaanide osas tõendada paremust platseebo suhtes ning kahes (3004, 3101) saavutati eelmääratletud kriteeriumide osas platseeboga võrreldes paremus. Uuringus 3004 osalesid ka skisoafektiivse häirega patsiendid ning efektiivsust skisofreenia alarühmas ei tõendatud. Seega oli uuring 3101 ainus positiivne lühiajaline uuring, milles osalesid ainult skisofreeniaga patsiendid. Selles uuringus erines iloperidooni 24 mg annuse korral esinenud PANSSi vähenemine 4. nädalal statistiliselt oluliselt vähenemisest platseeborühmas, kuid toime oli väike – PANSS-T-skaala skoor vähenes platseeboga võrreldes ligikaudu 5 punkti võrra.

Alla 24 mg ööpäevaste annuste efektiivsust on kirjeldatud ebapiisavalt. Ühes uuringus (3004) näisid efektiivsed olevat nii väikesed annused kui 4...8 mg/d ja mõnes uuringus tõendati platseeboga võrreldes paremust annustega 12 mg/d (3000), 10...16 mg/d (3004) või 12...16 mg/d (3005). Üksikannuste hindamisel ei korrigeeritud andmeid korduste suhtes. Seega ei ole efektiivsus annuse 12 mg/d korral veenvalt tõestatud. Esitatud farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsid olid põhimõtteliselt ebakorrektsed, sest uuringusse kaasatud platseeborühma patsientidele oli antud nullväärtus, mis mõjutas analüüsitulemusi. Kokkuvõttes puuduvad kindlad andmed, mis toetaksid väiksmate annuste kui 24 mg/d (uuringus 3101 kasutatud annus) ja ravile reageerimise suhte väiteid.

Võrdlustoimeainet kasutati uuringutes 3000 (haloperidool), 3004 ja 3005 (risperidoon) ning 3101 (siprasidoon). Kuigi efektiivsuse võrdlemine ei olnud nende uuringute põhieesmärk, näis Fanaptumi toime suurus olevat sarnane siprasidooni omaga, kuid oli väiksem kui haloperidoolil ja risperidoonil. Taotleja väitis, et Fanaptumi ja risperidooni näilise erinevuse põhjuseks võib osaliselt olla patsientide suur arv, kes katkestasid Fanaptumi-ravi enneaegselt, tiitrimise ajal, efektiivsuse puudumise tõttu. Selle väite

toetuseks esitatud järelanalüüsid põhinesid patsientidel, kes olid lõpetanud vähemalt 2-nädalase ravi, mis erineb algselt ravile määratud populatsioonist. Ka >2 nädalat ravitud patsientidel oli risperidoon seotud arvuliselt parema toimega.

Teiste antipsühhootikumidega võrreldes algab Fanaptumi toime hilja. Mitmesugused lähenemised mitmele andmestikule toetavad arvamust, et Fanaptumi täielik efektiivsus ei saabu enne 3. ravinädalat. Näiteks uuringus 3101, milles täielik toime platseeboga võrreldes tähendaks PANSS-T-skaala skoori vähenemist 5 punkti võrra, on tähelepanuväärne, et 1. nädalal oli siprasidooni korral see erinevus juba 2,4 punkti ja Fanaptumi korral 0,1 punkti. 2. nädalal oli erinevus siprasidooni korral 4,2 punkti, mis tähendab praktiliselt täielikku efektiivsust, kuid Fanaptumi korral oli erinevus endiselt ainult 2,8 punkti. Toime hilist algust peeti oluliseks puuduseks.

Uuringus 2301 uuriti Fanaptumi püsivat pikaajalist efektiivsust pärast seisundi stabiliseerumist ja tõendati see, kusjuures Fanaptumi-raviga jätkanud patsientidel esines oluliselt vähem relapse või relapsilähedasi seisundeid kui platseeboga jätkanud patsientidel. Kuivõrd ravi lõpetamise randomiseeritud uuring peab ülesehituse kohaselt hõlmama ainult ravile reageerijaid (populatsioon on kontsentreeritud), on toime suurust võimalik tuletada ainult lühiajalistest uuringutest. Lisaandmed on saadud avatud uuringust US01, milles võrreldi muult ravilt kahesugust (kohest ja 2 nädala jooksul toimuvat järkjärgulist) üleminekut Fanaptumi-ravile. Selle uuringu ülesehitus – uuring oli avatud ja selles puudus patsiendirühm, kes oleksid randomiseeritud muusse ravirühma kui Fanaptumi-ravi saajateks või platseeborühma – ei võimaldanud tõestada efektiivsust patsientidel, kes lähevad muult ravilt üle Fanaptumi-ravile.

Taotleja kavandatav efektiivsuse kaudne võrdlemine ei täida süstemaatiliste ülevaadete metoodikanõudeid (nt kõikehõlmav otsingustrateegia, läbipaistvad ja korratavad uuringusse kaasamise kriteeriumid), mis piirab järelduste usaldusväärsust.

Kokkuvõttes on iloperidooni efektiivsus vähenenud. Peale selle on tõendatud ravimi toime hiline algus, mis on oluline probleem skisofreenia ägenemise ravis.

- **Ohutus**

Iloperidooni peamine ohutusprobleem on selle QTc-intervalli pikenemist tekitav toime koos sellest tuleneva arütmia ja äkksurma riskiga.

Iloperidoonil on suur afiinsus hERG-kanalite suhtes ja see põhjustab ekspositsioonist sõltuvat QTc-intervalli pikenemist. Põhjalikus QTc-intervalli uuringus (uuring C1LO522A2328) oli QTcF-intervalli keskmine muutus tasakaaluseisundis T_{max} annust 8 mg ja 12 mg kaks korda ööpäevas manustanud rühmades algväärtusega võrreldes ligikaudu 9 ms ning 24 mg iloperidooni ööpäevase annuse rühmas 15,4 ms, kuid kvetiapiini (negatiivne kontroll) saanud rühmas 1,3 ms.

Põhjaliku QTc-intervalli uuringu tulemustest selgus, et sekundaarses QTc-intervalli populatsioonis pikenes QTcF-intervall iloperidooni eri annustele eksponeeritud ja metaboolselt inhibeerimata 94 patsiendist 43 patsiendil üle 30 ms ja 2 patsiendil üle 60 ms.

Kliinilise uuringu programmis oli 4,5% patsiente, kellel pikenes QTc-intervall mingil hetkel üle 60 ms, sõltumata iloperidooni annusest (4...24 mg/d).

Kliinilistes uuringutes esines 6 äkksurma või kardialse kõrvaltoime tagajärjel tekkinud surmajuhtumit. See on 0,14% kõigist iloperidoonile eksponeeritud 4423 patsiendist. Turustusjärgse aja kohta on teada väga vähe üksikasjalikku teavet. Selle aja jooksul teatati 33 surmajuhtumist, millest 3 patsienti suri une ajal, 6 olid äkksurmad ja 6 kardiaalset päritolu surmajuhtumid. Vähemalt ühe surmajuhtumi korral võis surmale eelneada ventrikulaarne arütmia ja *torsades de pointes*. Peale selle on kirjanduses teatatud vähemalt ühest arütmia juhtumist. Kahjuks ei ole teada kliiniliste uuringute ja turustusjärgsel ajal surnud patsientide CYP2D6 genotüüpi.

Peale selle tugineb iloperidooni metabolism tugevalt ka ensüümidele CYP3A4 ja CYP2D6, mis võib suurendada ravimitevaheliste koostoimete ja geneetiliste polümorfismide tõttu ravimi ekspositsiooni. QTc-intervalli pikenemise (ja selle riskide) ja ekspositsiooni seost tunnistades kavandas taotleja praeguseks taasläbivaatamiseks lisada vastunäidustuse CYP2D6 aeglasele metaboliseerijatele või teadmata CYP2D6 metaboliseerijatele ja teadaolevalt CYP2D6 või CYP3A4 tugevalt inhibeerivate ravimite samaaegse kasutamise vastunäidustuse.

Iloperidooni metabolism on seoses ekspositsioonist olenevate riskidega siiski probleemne. Praegu ei ole teada, kas iloperidooni saab ohutult manustada koos CYP2D6 ja/või CYP3A4 nõrkade ja/või mõõdukate inhibiitoritega, arvestades väiksemate metaboolsete radade efektiivsuse tõenäolist varieeruvust. See tähendab, et ettevaatuse põhimõttel ei saa patsiente ohutult ravida paljude teiste ravimitega.

Kokkuvõttes on iloperidoonil oluline arütmogeenne potentsiaal, mis ilmneb kõigi kättesaadavate mittekliiniliste ja kliiniliste andmete arvestamisel (sh põhjalik QTc-intervalli uuring, üldine kliiniline programm ja ka kardiaalsed / äkilised seletamatud surmajuhtumid kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsel ajal).

Arvestades keerukat põhjuste jada, mis seostab iloperidooni ekspositsiooni selliste nähtudega nagu *torsades de pointes*, ning arvestades tundmatuid ja stohhastilisi elemente ja prognoosimatu varieeruvusega elemente, ollakse arvamusel, et kavandatavad riskivähendusmeetmed ei lahendaks tuvastatud riski kliinilises praktikas adekvaatselt. Näiteks on kavandatud riskivähendusmeede, et hinnangulisel Tmaxi saavutamise ajal tehakse EKG, kuid see ei pruugi toimuda Tmaxi saavutamise tegelikul ajal, sest see varieerub mitme sise- ja välisteguri tõttu. Sel põhjusel võidakse QTcF-intervalli pikenemist alahinnata.

Lisaks on küsitav, kas kõigis kliinilistes tingimustes on kõigi meetmete nõuetekohane võtmine praktilistel põhjustel teostatav (nt sobiva väljaõppega kardioloogide olemasolu), nagu märkisid ka eksperdid järelkohtumisel.

Iloperidooni seostatakse ekstrapüramidaalsete toimetega, kuid vähe. Eelkõige on teatatud akatiisia väiksemast esinemissagedusest iloperidooniga ravitud patsientidel võrreldes patsientidega, keda raviti võrdlustoimeainetega toimeainega kontrollitud uuringutes, kus võrdlusravimid olid antipsühhootilised ained, millel on uuritud annuste korral teadaolev akatiisiat tekitav kalduvus.

Nagu märgiti seoses efektiivsusega, ei täida taotleja kavandatav akatiisianähtude kaudne võrdlemine süstemaatiliste ülevaadete meetodikanõudeid (nt kõikehõlmav otsingustrateegia, läbipaistvad ja korratavad uuringusse kaasamise kriteeriumid), mis piirab järelduste usaldusväärsust.

Iloperidooni seostatakse ka kehakaalu kliiniliselt olulise suurenemisega.

Kokkuvõttes ei ole iloperidooni ohutus piisavalt tõendatud.

Keeldumise põhjused

Arvestades, et

- Võttes arvesse kõiki kättesaadavaid mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid (sh põhjalik QTc-intervalli uuring, üldine kliiniline programm ja ka kardiaalsed / äkilised seletamatud surmajuhtumid kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsel ajal), on iloperidoonil oluline ja ekspositsioonist sõltuv arütmogeenne potentsiaal. Ollakse arvamusel, et kavandatavad riskivähendusmeetmed ei lahendaks praegusel juhul tuvastatud riski asjakohaselt. Seega ei ole iloperidooni ohutus piisavalt tõendatud.
- Samuti on iloperidooni efektiivsus vähene. Peale selle on tõendatud ravimi toime hiline algus, mis on oluline probleem skisofreenia ägenemise ravis. Iloperidooni üldist ohutus- ja efektiivsusprofiili

arvestades ei ole seega võimalik tuvastada patsiendipopulatsiooni, kus ravi kasulikkus oleks olulistest ohutusprobleemidest suurem.

Eespool esitatu põhjal peetakse iloperidooni riski ja kasulikkuse suhet negatiivseks.

Inimravimite komitee on arvamusel, et eespool nimetatud ravimi ohutus ei ole nõuetekohaselt või piisavalt tõendatud, nagu on sätestatud määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 12.

Seega soovib inimravimite komitee Fanaptumi müügiloa andmisest keelduda.