

Liite I

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan
epäämiselle**

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan epäämiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Fanaptum

- **Laatu**

Tämän valmisteen laadun katsotaan olevan hyväksyttävä, kun sitä käytetään valmisteyhteenvedossa määriteltyjen ehtojen mukaisesti. Valmisteen yhdenmukaisen kliinisen tehon kannalta olennaisia fysikaalis-kemiallisia ja biologisia ominaisuuksia on tutkittu ja niitä hallitaan hyväksyttävällä tavalla.

- **Ei-kliiniset seikat**

Iloperidonilla ja metaboliitilla P88 on suhteellisen suuri taipumus sitoutua hERG-kanavaan (IC₅₀ 12,4 ja 24,1 ng/ml). Tämä viittaa siihen, että iloperidoni saattaa aiheuttaa QT-ajan pidentymistä.

Aktiopotentiaalin pidentymistä havaittiin koirilla kammion Purkinjen syissä, mikä vahvistaa, että iloperidoni aiheuttaa rytmihäiriöiden riskin. QT-ajan pidentymistä ei havaittu koirien in vivo -tutkimuksissa. Altistuminen vaikuttaa kuitenkin olevan koirakokeissa alempi kuin kliinisissä olosuhteissa. Näin ollen vaikka in vivo -koirakokeissa ei todettu QT-ajan pidentymistä, sen ei katsota vähentävän in vitro -kokeissa ilmenneitä huolenaiheita.

Iloperidonin rytmihäiriöitä aiheuttava vaikutus liittyy mekaanisesti sen sydämen kaliumkanavien selektiiviseen estoon. Se aiheuttaa viivästynyttä repolarisaatiota, jota ilmenee tyypillisessä aktiopotentiaalin pidentymisessä kammion Purkinjen syissä koirilla. Iloperidoni ei sitoudu merkittävästi sydämen natrium- ja/tai kaliumkanaviin hoidollisilla pitoisuuksilla plasmassa. Niinpä ei ole olemassa mekanismeja, jotka voisivat pienentää iloperidonin aiheuttamaa merkittävää rytmihäiriöiden riskiä.

Ei-kliiniset turvallisuutta koskevat farmakologiset tiedot viittaavat QT-ajan pidentymisen riskiin (hERG-kanavan tukkeutuminen, APD:n pidentyminen Purkinjen syissä koirilla).

- **Teho**

Fanaptumin lyhytaikaista tehoa potilailla, joilla on skitsofrenian akuutti vaihe, on lähinnä luonnehdittu viidessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Näistä kolmessa tutkimuksessa (B202, 3000 ja 3005) ei pystytty osoittamaan Fanaptumin ylivertaista tehoa lumelääkkeeseen nähden ennalta määritettyjen ensisijaisten päätetapahtumien ja analyysisuunnitelmien mukaan, ja kahdessa tutkimuksessa (3004 ja 3101) täyttyivät ylivertaisuuden ennalta määritetyt kriteerit. Tutkimukseen 3004 osallistui kuitenkin myös potilaita, joilla oli skitsoaffectiivinen häiriö, eikä tehoa osoitettu skitsofreniapotilaiden alaryhmässä. Niinpä tutkimus 3101 oli ainoa lyhytaikainen ainoastaan skitsofreniapotilailla tehty tutkimus, jossa saatiin myönteinen tulos. Tässä tutkimuksessa 24 mg:n iloperidoniannos alensi PANSS-pisteitä tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääke viikolla 4, mutta vaikutuksen suuruusluokka oli vaatimaton, sillä PANSS-kokonaispisteet laskivat keskimäärin 5 pistettä enemmän kuin lumelääkkeellä.

Alle 24 mg:n päiväannosten tehoa ei ollut luonnehdittu riittävän tarkasti. Jopa 4–8 mg:n päiväannokset vaikuttivat tehokkailta yhdessä tutkimuksessa (3004). Joissakin tutkimuksissa päiväannokset 12 mg (3000), 10–16 mg (3004) ja 12–16 mg (3005) osoittautuivat ylivertaiseksi lumelääkkeeseen nähden. Kerrannaisuutta ei kuitenkaan korjattu yksittäisten annosten arvioinnissa. Niinpä annoksen 12 mg/vrk tehoa ei ole osoitettu vakuuttavasti. Esitetyissä farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa analyyseissä oli perustavanlaatuinen virhe, sillä lumelääkettä saaneiden potilaiden arvoksi määritettiin nolla, mikä vaikutti analyysituloksiin. Luotettavaa näyttöä ei ollut niiden väitteiden tueksi, jotka koskivat annos-vastesuhdetta, kun annos oli alle 24 mg/vrk (tutkimuksessa 3101 käytetty annos).

Aktiivinen verrokki oli käytössä tutkimuksissa 3000 (haloperidoli), 3004 ja 3005 (risperidoni) sekä tutkimuksessa 3101 (tsiprasidoni). Vaikka verrannollinen teho ei ollut näiden tutkimusten ensisijainen tavoite, Fanaptumin vaikutuksen suuruusluokka vaikutti vastaavan tsiprasidonia, mutta jäi pienemmäksi

kuin haloperidolin ja risperidonin. Hakija esitti, että Fanaptumin ja risperidonin ilmeinen ero saattaa johtua osittain siitä, että suurempi osa Fanaptumia saaneista potilaista lopetti tutkimuksen varhain lääkkeen titrauksen aikaisen tehon puutteen vuoksi. Tämän väitteen tueksi esitetyt post-hoc-analyysit perustuivat kuitenkin potilaisiin, jotka saivat hoitoa vähintään kahden viikon ajan. Kyseessä on eri populaatio kuin alun perin hoitoa varten määritetty populaatio. Lisäksi risperidonin arvioitu teho oli yhä numeerisesti suurempi jopa niiden potilaiden keskuudessa, jotka saivat hoitoa yli kaksi viikkoa.

Fanaptumin vaikutus on hidas muihin psykoosilääkkeisiin verrattuna. Useat lähestymistavat eri tietojoukkoihin tukevat käsitystä siitä, että Fanaptum alkaa vaikuttaa täydellä teholla vasta viikolla 3. Esimerkiksi tutkimuksessa 3101, jossa täysi teho lumelääkkeeseen nähden vastasi PANSS-kokonaispisteiden laskua viidellä pisteellä, on merkillä pantavaa, että viikolla 1 tsiprasidonia saaneilla ero oli jo 2,4, mutta Fanaptumia saaneilla vain 0,1. Samoin viikolla 2 tsiprasidonia saaneilla ero oli 4,2 eli teho oli lähes täysi, kun taas Fanaptumia saaneilla ero oli yhä vain 2,8. Hidasta vaikutusta pidetään merkittävänä takaiskuna.

Fanaptumin jatkuvaa, pitkäaikaista tehoa stabilisoitumisen jälkeen on tutkittu ja se on osoitettu tutkimuksessa 2301, jossa Fanaptum-hoitoa jatkaneilla potilailla oli merkittävästi vähemmän uusiutumisia tai uhkaavia uusiutumisia kuin niillä potilailla, joiden lääkitykseksi vaihdettiin lumelääke. Koska satunnaistetun käytön lopettamista koskevaan tutkimukseen kuuluvat tutkimusasetelman mukaisesti vain hoitoon vastanneet potilaat eli populaation valikoituvuus on parempi, vaikutuksen suuruusluokka voidaan päätellä vain lyhytaikaisista tutkimuksista. Lisätietoja on saatu avoimesta tutkimuksesta US01, jossa verrattiin kahta tapaa vaihtaa Fanaptumiin toisesta hoidosta: vähittäistä (kahden viikon aikana tapahtuvaa) ja välitöntä. Koska kyseessä oli kuitenkin avoin tutkimus, jossa ei ollut potilasryhmää, joka olisi satunnaistettu saamaan muuta hoitoa kuin Fanaptumia tai lumelääkettä, tutkimusta ei ollut suunniteltu osoittamaan tehoa potilailla, jotka vaihtoivat toisesta hoidosta.

Niinpä hakijan ehdottama epäsuora tehon vertailu ei täytä systemaattisen arvioinnin metodologisia standardeja (esimerkiksi kattava hakustrategia, avoimet ja toistettavat sisällytyskriteerit), mikä vähentää niistä tehtyjen päätelmien luotettavuutta.

Iloperidonin teho on vaatimaton. Lisäksi sen vaikutus on hidas, mikä on merkittävä huolenaihe skitsofrenian akuutin pahenemisvaiheen hoidossa.

- **Turvallisuus**

Iloperidoniin liittyvä pääasiallinen turvallisuushuoli on se, että se aiheuttaa QTc-ajan pidentymistä, mistä voi seurata rytmihäiriöitä ja äkillinen kuolema.

Iloperidonilla on suuri taipumus sitoutua hERG-kanaviin, ja se aiheuttaa altistuksesta riippuvaista QTc-ajan pidentymistä. Perusteellisessa QTc-ajan tutkimuksessa (tutkimus C1LO522A2328) keskimääräinen Friderician menetelmällä korjatun QT-ajan (QTcF) muutos lähtötasosta vakaan tilan huippupitoisuuteen (Tmax) oli noin 9 ms ryhmissä, jotka saivat 8 mg ja 12 mg kahdesti päivässä, ja 15,4 ms ryhmässä, joka sai 24 mg iloperidonia kerran päivässä. Vastaava ero oli 1,3 ms ryhmässä, joka sai ketiapiinia (negatiivinen verrokki).

Kun tarkastellaan perusteellisen QTc-ajan tutkimuksen tuloksia, niistä 94 potilaasta, jotka altistuivat iloperidonin eri annoksille ilman aineenvaihdunnan estoa toissijaisessa QTc-populaatiossa, QTcF-aika piteni 43 potilaalla yli 30 ms ja 2 potilaalla yli 60 ms.

Kliinisessä kokeessa aika piteni yli 60 ms jossain vaiheessa 4,5 prosentilla iloperidonia saaneista potilaista annoksesta huolimatta (4–24 mg/vrk).

Kliinisissä kokeissa tapahtui kuusi sydämen haittatapahtumista johtuvaa äkkikuolemaa. Koska iloperidonille altistui 4 423 potilasta, kyseinen määrä vastaa 0,14:ää prosenttia kaikista hoidetuista

potilaista. Yksityiskohtaisia markkinoille tulon jälkeisiä tietoja on erittäin vähän. Kuolemia oli 33: 3 potilasta kuoli nukkuessaan, 6 oli äkillisiä kuolemia ja 6 kuolemaa oli sydänperäisiä. Vähintään yhtä kuolemaan johtanutta tapausta saattoi edeltää kammioperäinen rytmihäiriö ja kääntyvien kärkien takykardia. Lisäksi kirjallisuudessa on vähintään yksi rytmihäiriötä koskeva tapausselostus. Kliinisten tutkimusten aikana tai markkinoille tulon jälkeen kuolleiden potilaiden CYP2D6-genotyyppi ei valitettavasti ole tiedossa.

Koska iloperidonin aineenvaihdunta on lisäksi hyvin riippuvainen CYP3A4:stä ja CYP2D6:sta, lääkkeiden yhteisvaikutus tai geneettiset polymorfismit saattavat aiheuttaa lisääntyntä altistusta lääkkeelle. Hakija tunnusti QTc-ajan pidentymisen (ja siihen liittyvien riskien) ja altistuksen välisen suhteen ja ehdotti vasta-aiheen tarkastelemista uudelleen hitailla CYP2D6-metaboloijilla tai potilailla, joiden CYP2D6-aineenvaihdunnan tila ei ole tiedossa, sekä sellaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä, jotka ovat tunnetusti vahvoja CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjiä.

Iloperidonin aineenvaihdunta herättää siitä huolimatta huolta altistuksesta riippuvaisten riskien osalta. Tällä hetkellä ei tiedetä, voiko iloperidonia antaa turvallisesti heikkojen ja/tai kohtalaisten CYP2D6:n ja/tai CYP3A4:n estäjien kanssa, sillä vähäisten aineenvaihduntareittien tehokkuus todennäköisesti vaihtelee. Tämä tarkoittaa sitä, että jos noudatetaan varovaista lähestymistapaa, potilaille ei voi turvallisesti antaa samanaikaisesti useita lääkkeitä.

Iloperidoni aiheuttaa merkittävän rytmihäiriöiden riskin. Tämä on ilmeistä, jos huomioidaan kaikki saatavilla olevat ei-kliiniset ja kliiniset tiedot (mukaan lukien perusteellinen QTc-tutkimus, kliininen ohjelma sekä kliinisissä kokeissa ja markkinoille tulon jälkeen tapahtuneet sydämeen liittyvät tai äkilliset selittämättömät kuolemantapaukset).

Kun huomioidaan monimutkainen kausaaliketju, joka yhdistää iloperidonialtistuksen esimerkiksi kääntyvien kärkien takykardialle sekä tuntemattomille stokastisille elementeille ja elementeille, joiden vaihtelevuutta ei voida ennustaa, ehdotettujen riskien minimointitoimien ei katsota riittävästi ehkäisevän tunnistettua riskiä kliinisessä käytännössä. Esimerkiksi ehdotetussa EKG-tutkimuksessa oletetulla Tmax-hetkellä todellinen Tmax voi jäädä huomaamatta sisäisten ja ulkoisten tekijöiden vuoksi, jolloin QTcF-ajan pidentyminen aliarvioidaan.

Lisäksi kaikkien toimien virheetön toteuttaminen ei välttämättä ole käytännön syistä mahdollista kaikissa kliinisissä olosuhteissa (esimerkiksi asianmukaisen koulutuksen saaneiden kardiologien saatavuuden vuoksi), kuten asiantuntijat huomauttivat ad hoc -kokouksessa.

Iloperidoniin liittyy ekstrapyramidaalisia vaikutuksia, mutta ne ovat vähäisiä. Esimerkiksi akatisiaa ilmoitettiin iloperidonia saaneilla potilailla vähemmän kuin aktiivista verrokkaa saaneilla potilailla toimitetuissa aktiivisesti kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa verrokkeina käytettiin psykoosilääkkeitä, joilla on todettu olevan taipumus aiheuttaa akatisiaa tutkituilla annoksilla.

Samoin kuin aiemmin tehon yhteydessä mainittiin, hakijan ehdottama epäsuora akatisian vertailu ei täytä systemaattisen arvioinnin metodologisia standardeja (esimerkiksi kattava hakustrategia, avoimet ja toistettavat sisällytyskriteerit), mikä vähentää niistä tehtyjen päätelmien luotettavuutta.

Lisäksi iloperidonin käyttöön liittyy kliinisesti merkittävää painonnousua.

Yhteenvetona todettakoon, että iloperidonin turvallisuutta ei ole osoitettu riittävällä tavalla.

Epäämisen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Jos huomioidaan kaikki saatavilla olevat ei-kliiniset ja kliiniset tiedot (mukaan lukien perusteellinen QTc-tutkimus, kliininen ohjelma sekä kliinisissä kokeissa ja markkinoille tulon

jälkeen tapahtuneet sydämeen liittyvät tai äkilliset selittämättömät kuolemantapaukset), iloperidoni aiheuttaa merkittävän ja altistuksesta riippuvaisen rytmihäiriöiden riskin. Ehdotettujen riskien minimointitoimien ei katsota ehkäisevän tunnistettua riskiä riittävästi tässä nimenomaisessa tapauksessa. Siksi iloperidonin turvallisuutta ei ole osoitettu riittävällä tavalla.

- Myös iloperidonin teho on vaatimaton. Lisäksi sen vaikutus on hidas, mikä on merkittävä huolenaihe skitsofrenian akuutin pahenemisvaiheen hoidossa. Kun otetaan huomioon iloperidonin turvallisuus- ja tehoprofiili, ei voida määrittää potilasryhmää, jossa hoidon hyödyt kumoaisivat tärkeimmät turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet.

Näistä syistä iloperidonin hyöty-riskisuhdetta pidetään epäsuotuisana.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että asetuksen (EY) N:o 726/2004 12 artiklan nojalla edellä mainitun lääkevalmisteen turvallisuutta ei ole osoitettu asianmukaisesti tai riittävästi.

Sen vuoksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että Fanaptumin myyntilupa evätään.