

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

Résumé général de l'évaluation scientifique de Fanaptum

- **Qualité**

La qualité de ce produit est considérée comme acceptable lorsqu'il est utilisé conformément aux conditions définies dans le résumé des caractéristiques du produit. Les aspects physico-chimiques et biologiques importants pour les performances cliniques uniformes du produit ont fait l'objet d'investigations et sont contrôlés de façon satisfaisante.

- **Non clinique**

L'ilopéridone et le métabolite P88 montrent une affinité relativement élevée pour le canal hERG (IC₅₀ de 12,4 et 24,1 ng/mL). Cela suggère que l'ilopéridone pourrait entraîner un allongement de l'intervalle QT. Un allongement du potentiel d'action a été observé dans les fibres ventriculaires de Purkinje de chien, ce qui confirme le potentiel pro-arythmogène de l'ilopéridone. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé dans les études in vivo sur le chien. Toutefois, l'exposition dans les études sur le chien apparaît comme étant plus faible que dans le contexte clinique. Par conséquent, l'absence d'allongement de l'intervalle QT dans les études in vivo sur le chien n'est pas considérée comme apaisant les préoccupations liées aux études in vitro.

L'arythmogénicité de l'ilopéridone est mécaniquement liée à son inhibition sélective de canaux potassiques cardiaques, ce qui provoque une repolarisation retardée, observée dans les allongements caractéristiques du potentiel d'action dans les fibres ventriculaires de Purkinje de chien. L'ilopéridone n'a pas d'affinité significative pour les canaux calciques et/ou sodiques cardiaques à des concentrations plasmatiques thérapeutiques. Par conséquent, les mécanismes qui pourraient éventuellement atténuer l'important potentiel pro-arythmogène de l'ilopéridone ne sont pas présents.

Les données pharmacologiques non cliniques globales relatives à la sécurité suggèrent un risque d'allongement de l'intervalle QT (blocage des canaux hER, allongement du DAP dans les fibres de Purkinje de chien).

- **Efficacité**

L'efficacité à court terme de Fanaptum chez des patients souffrant d'un épisode aigu de schizophrénie a été principalement caractérisée dans cinq études contrôlées contre placebo. Sur ces cinq études, trois (B202, 3000 et 3005) n'ont pu démontrer de supériorité par rapport au placebo en s'appuyant sur des critères primaires et des plans d'analyse prédéfinis, et deux (3004 et 3101) ont rempli leurs critères prédéfinis concernant la supériorité par rapport au placebo. Toutefois, l'étude 3004 incluait également des patients atteints d'un trouble schizo-affectif et l'efficacité n'a pas été démontrée dans le sous-groupe atteint de schizophrénie. Par conséquent, l'étude 3101 était la seule étude positive à court terme menée exclusivement chez des patients atteints de schizophrénie. Dans cette étude, la réduction de l'ESPN observée sous ilopéridone 24 mg a montré une différence statistiquement significative par rapport à celle observée sous placebo à la semaine 4, mais la magnitude de l'effet était modérée, avec une réduction d'environ 5 points sur l'échelle des symptômes positifs et négatifs (ESPN) par rapport au placebo.

L'efficacité des doses quotidiennes inférieures à 24 mg n'a pas été suffisamment caractérisée. De faibles doses comprises entre 4 et 8 mg/jour se sont révélées efficaces dans une étude (3004) et, dans certaines études, des doses de 12 mg/jour (3000), de 10 à 16 mg/jour (3004) ou de 12 à 16 mg/jour (3005) ont également montré une supériorité par rapport au placebo. Toutefois, lors de l'évaluation des doses individuelles, aucune correction n'avait été appliquée pour tenir compte de la multiplicité. L'efficacité n'a donc pas été établie de manière convaincante pour une dose de 12 mg/jour. Les analyses PK/PD

présentées étaient fondamentalement erronées en ce que des patients sous placebo avaient été inclus avec une valeur assignée de zéro, ce qui a eu une incidence sur les résultats des analyses. En conclusion, aucune donnée solide n'a permis de corroborer les affirmations concernant le lien entre la dose et la réponse en dessous de 24 mg/jour (la dose utilisée dans l'étude 3101).

Un comparateur actif était présent dans les études 3000 (halopéridol), 3004 et 3005 (rispéridone) et 3101 (ziprasidone). Même si l'efficacité comparative ne constituait pas l'objectif premier de ces études, la magnitude de l'effet de Fanaptum s'est avérée similaire à celle du ziprasidone, mais moindre à celle de l'halopéridol et de la rispéridone. Le demandeur a soutenu que la différence apparente entre Fanaptum et la rispéridone pouvait être due, en partie, au plus grand nombre de patients sous Fanaptum qui ont interrompu le traitement plus tôt à cause du manque d'efficacité pendant le titrage. Toutefois, les analyses post hoc présentées en faveur de cet argument reposaient sur des patients ayant achevé au moins 2 semaines de traitement, c'est-à-dire une population différente de celle à laquelle le traitement a été attribué à l'origine. En outre, la rispéridone était toujours associée à un effet estimé comme étant supérieur en nombre, même pour les patients traités pendant plus de 2 semaines.

Par rapport aux antipsychotiques, le délai d'action de Fanaptum est lent. Plusieurs approches de différents ensembles de données soutiennent l'idée que Fanaptum n'est totalement efficace qu'à partir de la semaine 3. Par exemple, dans l'étude 3101 où le plein effet par rapport au placebo correspondrait à une réduction de 5 points sur l'ESPN, il est important de noter que la différence à la semaine 1 était déjà de 2,4 pour le ziprasidone, alors qu'elle était de 0,1 pour Fanaptum. De même, à la semaine 2, elle était de 4,2 pour le ziprasidone, soit une efficacité presque totale, tandis que la différence n'était toujours que de 2,8 pour Fanaptum. Un délai d'action lent est considéré comme un inconvénient considérable.

L'efficacité continue à long terme après stabilisation de Fanaptum a été étudiée et démontrée dans l'étude 2301, au cours de laquelle les patients toujours traités par Fanaptum présentaient un taux de rechutes ou de rechutes imminentes significativement inférieur par rapport aux patients qui recevaient désormais le placebo. Toutefois, étant donné que l'étude de retrait randomisée, par nature, ne doit inclure que des répondants, ce qui signifie que le nombre de patients est plus élevé, la magnitude de l'effet ne peut être évaluée qu'à partir des études à court terme. Des données supplémentaires provenant de l'étude ouverte US01 ont été fournies. Elles comparent deux manières de passer d'un traitement donné à un traitement par Fanaptum : graduelle (s'étalant sur deux semaines) ou immédiate. Toutefois, cette étude, qui était menée en ouvert et ne comportait pas de groupe de patients randomisés à un autre traitement que Fanaptum ou un placebo, ne visait pas à démontrer l'efficacité chez les patients initialement sous un autre traitement.

La comparaison indirecte de l'efficacité proposée par le demandeur ne répond pas aux normes méthodologiques des examens systématiques (par exemple, une stratégie de recherche complète, des critères d'inclusion transparents et reproductibles), ce qui limite la fiabilité des conclusions qui peuvent en être tirées.

En conclusion, l'efficacité de l'ilopéridone est modérée. En outre, le médicament a montré un délai d'action lent, ce qui constitue une préoccupation majeure pour le traitement d'une exacerbation aiguë de la schizophrénie.

- **Sécurité**

La principale préoccupation en matière de sécurité de l'ilopéridone réside dans le fait qu'elle provoque un allongement de l'intervalle QTc, avec les risques d'arythmie et de mort soudaine qui pourraient en découler.

L'ilopéridone a une affinité élevée pour les canaux hERG et provoque un allongement de l'intervalle QTc selon l'exposition. Dans l'étude complète consacrée à l'intervalle QTc (étude CILO522A2328), le

changement moyen de l'intervalle QTcF de la base à l'état d'équilibre à Tmax était d'environ 9 ms dans les groupes recevant 8 mg et 12 mg deux fois par jour et de 15,4 ms dans le groupe recevant de l'ilopéridone 24 mg tous les jours, contre 1,3 ms dans le groupe recevant de la quétiapine (témoin négatif).

Lors de l'examen des résultats de l'étude complète consacrée à l'intervalle QTc, sur les 94 patients exposés à l'ilopéridone à des doses différentes sans inhibition métabolique dans la population secondaire de l'intervalle QTc, 43 et 2 patients, respectivement, ont développé un allongement de l'intervalle QTcF de plus de 30 et 60 ms.

Dans le programme d'essai clinique, une augmentation supérieure à 60 ms a été observée à un moment donné chez 4,5 % des patients traités par ilopéridone, indépendamment de la dose reçue (4 à 24 mg/jour).

Six cas de mort soudaine et de décès dus à un événement cardiaque indésirable ont été observés lors des essais cliniques. Étant donné que 4 423 patients étaient exposés à l'ilopéridone, cela représente 0,14 % de l'ensemble des patients traités. Très peu de détails sont disponibles concernant la situation après mise sur le marché. 33 patients sont décédés, dont 3 durant leur sommeil, 6 de manière soudaine, et 6 pour des raisons cardiaques. Au moins un cas mortel pourrait avoir été précédé d'une arythmie ventriculaire et de torsades de pointes. En outre, au moins un cas d'arythmie a été décrit dans une étude de cas publiée. Malheureusement, le génotype CYP2D6 n'était pas connu chez les patients décédés durant les essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Par ailleurs, étant donné que le métabolisme de l'ilopéridone dépend fortement de CYP3A4 et de CYP2D6, cela peut donner lieu à une exposition accrue au médicament du fait des interactions entre médicaments et des polymorphismes génétiques. Après avoir admis le lien entre l'allongement de l'intervalle QTc (et les risques inhérents) et l'exposition, le demandeur a proposé, pour ce nouvel examen, une contre-indication dans le cas des métaboliseurs lents du CYP2D6 ou des patients pour lesquels le statut du métaboliseur du CYP2D6 est inconnu, ainsi que pour l'utilisation concomitante avec des médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou du CYP3A4.

Toutefois, le métabolisme de l'ilopéridone reste préoccupant s'agissant des risques liés à son exposition. À ce jour, on ignore si l'ilopéridone peut être administrée en toute sécurité avec des inhibiteurs faibles et/ou modérés du CYP2D6 et/ou du CYP3A4, étant donné la probabilité de variation de l'efficacité des voies métaboliques mineures. Cela signifie que, par mesure de précaution, les patients ne pourraient pas être traités simultanément et en toute sécurité par de nombreux autres médicaments.

En conclusion, l'ilopéridone possède un potentiel arythmogène considérable, qui devient évident si toutes les données cliniques et non cliniques disponibles (y compris l'étude complète consacrée à l'intervalle QTc, le programme clinique global et les cas de décès cardiaques/soudains inexplicables lors des essais cliniques et après la mise sur le marché) sont prises en considération.

Compte tenu du lien de causalité complexe entre l'exposition à l'ilopéridone et des événements tels que des torsades de pointes, y compris des éléments inconnus et aléatoires et des éléments susceptibles de varier de manière imprévisible, on estime que les mesures de minimisation des risques proposées ne permettraient pas de faire face au risque identifié dans la pratique clinique. Par exemple, la proposition consistant à effectuer des ECG au Tmax estimé pourrait ne pas permettre de déterminer le Tmax réel en raison de facteurs intrinsèques ou extrinsèques, entraînant une sous-estimation de l'allongement de l'intervalle QTcF.

En outre, la faisabilité de la bonne mise en œuvre de l'ensemble complet des mesures dans tous les environnements cliniques est discutable pour des raisons pratiques (par exemple, la disponibilité de

cardiologues suffisamment qualifiés), comme cela a été mentionné par les experts lors de la réunion ad hoc.

L'ilopéridone est associée à des effets extrapyramidaux, mais dans une moindre mesure. Plus particulièrement, une akathisie a été observée dans une moindre mesure chez des patients traités par ilopéridone que chez des patients traités par les comparateurs actifs lors des études contrôlées avec témoins actifs soumises, au cours desquelles les comparateurs étaient des antipsychotiques ayant une propension reconnue à provoquer une akathisie aux doses étudiées.

Comme mentionné pour celle liée à l'efficacité, la comparaison indirecte pour l'akathisie proposée par le demandeur ne répond pas aux normes méthodologiques des examens systématiques (par exemple, une stratégie de recherche complète, des critères d'inclusion transparents et reproductibles), ce qui limite la fiabilité des conclusions qui peuvent en être tirées.

L'ilopéridone est également associée à une augmentation cliniquement significative du poids corporel.

En résumé, la sécurité de l'ilopéridone n'a pas été démontrée de façon suffisante.

Motifs du refus

Considérant ce qui suit:

- Compte tenu de toutes les données cliniques et non cliniques disponibles (y compris l'étude complète consacrée à l'intervalle QTc, le programme clinique global et les cas de décès cardiaques/soudains inexpliqués lors des essais cliniques et après la mise sur le marché), l'ilopéridone possède un potentiel arythmogène considérable en fonction de l'exposition. On considère que les mesures de minimisation des risques proposées ne permettraient pas de faire face au risque identifié dans ce cas spécifique de manière appropriée. Par conséquent, la sécurité de l'ilopéridone n'a pas été démontrée de façon suffisante.
- Par ailleurs, l'efficacité de l'ilopéridone est modérée. En outre, le médicament a montré un délai d'action lent, ce qui constitue une préoccupation majeure pour le traitement d'une exacerbation aiguë de la schizophrénie. Par conséquent, et en tenant compte de la sécurité globale et du profil d'efficacité de l'ilopéridone, il est impossible d'identifier la population de patients pour laquelle le bénéfice du traitement serait considéré comme supérieur aux problèmes de sécurité majeurs.

Compte tenu des éléments qui précèdent, le rapport bénéfice-risque de l'ilopéridone est considéré comme négatif.

Le CHMP estime qu'en application de l'article 12 du règlement (CE) n° 726/2004, la sécurité du médicament susmentionné n'est pas démontrée de façon appropriée ou suffisante.

Par conséquent, le CHMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Fanaptum.