

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za odbijanje koje je iznijela Europska agencija za
lijeke**

Znanstveni zaključci i razlozi za odbijanje koje je iznijela Europska agencija za lijekove

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijeka Fanaptum

- **Kvaliteta**

Kvaliteta lijeka smatra se prihvatljivom kada se on primjenjuje u skladu s uvjetima utvrđenima u sažetku opisa svojstava lijeka. Fizikalno-kemijski i biološki aspekti bitni u pogledu jedinstvenog kliničkog utjecaja lijeka ispitani su i kontroliraju se na zadovoljavajući način.

- **Neklinički podatci**

Iloperidon i metabolit P88 pokazuju relativno visok stupanj vezivanja na hERG kanal (IC₅₀ od 12,4 i 24,1 ng/ml). To pokazuje da lijek Iloperidon može uzrokovati produljenje QT intervala. Produljenje akcijskog potencijala uočeno je u Purkinjeovim vlaknima u ventrikulima kod pasa, čime je potvrđen proaritmogeni potencijal Iloperidona. Tijekom *in vivo* ispitivanja na psima produljenje QT intervala nije zamijećeno. Međutim, čini se da je izloženost u ispitivanjima na psima bila znatno niža nego u kliničkom okruženju i stoga se ne smatra da izostanak produljenja QT intervala u *in vivo* ispitivanjima na psima umanjuje zabrinutost na osnovi *in vitro* ispitivanja.

Aritmogenost Iloperidona mehanistički je povezana s njegovom selektivnom inhibicijom kalijeva kanala u srcu, koja dovodi do odgođene repolarizacije, što se očituje u produljenju akcijskog potencijala u Purkinjeovih vlakana u ventrikulima kod pasa. Iloperidon nema značajan stupanj vezivanja na natrijeve i/ili kalcijeve kanale u srcu u pogledu koncentracija terapijske plazme. Stoga mehanizmi koji bi mogli smanjiti istaknuti proaritmogeni potencijal Iloperidona nisu prisutni.

Ukupni neklinički podatci sigurnosne farmakologije upućuju na rizik od produljenja QT intervala (hERG blokada, APD produljenje Purkinjeovih vlakana u pasa).

- **Djelotvornost**

Kratkoročna djelotvornost Fanaptuma u bolesnika s akutnom epizodom shizofrenije uglavnom je utvrđena u pet ispitivanja kontroliranih placebom. Od tih pet ispitivanja, u trima (B202, 3000 i 3005) nije utvrđena superiornost u odnosu na placebo prema prethodno specificiranim primarnim ishodima i planovima analize, a u dvama (3004 i 3101) utvrđeno je da ispunjavaju prethodno specificirane kriterije za superiornost u odnosu na placebo. Međutim, ispitivanje 3004 uključivalo je i bolesnike sa shizoafektivnim poremećajem i djelotvornost nije dokazana u podskupini sa shizofrenijom. Stoga je ispitivanje 3101 bilo jedino pozitivno kratkoročno ispitivanje provedeno isključivo na bolesnicima sa shizofrenijom. U tom se ispitivanju smanjenje PANSS-a uporabom Iloperidona od 24 mg statistički značajno razlikovalo od smanjenja uporabom placeba u četvrtom tjednu, no razmjer djelotvornosti bio je umjeren, uz smanjenje od otprilike pet bodova na ljestvici PANSS-T u usporedbi s placebom.

Djelotvornost dnevnih doza manjih od 24 mg nije dostatno utvrđena. U jednom ispitivanju (3004) niske doze (4-8 mg/dan) pokazale su se učinkovitima, a u nekim ispitivanjima doze od 12 mg/dan (3000), 10-16 mg/dan (3004) ili 12-16 mg/dan (3005) također su se pokazale superiornijima u odnosu na placebo. Međutim, pri procjeni pojedinačnih doza nije proveden ispravak višestrukosti. Stoga djelotvornost nije uvjerljivo utvrđena za dozu od 12 mg/dan. Predstavljene farmakokinetičke i farmakodinamičke analize manjkave su jer su bolesnici koji su dobivali placebo uključeni s dodijeljenom vrijednošću od nule, što je utjecalo na rezultate analize. Zaključno, nije bilo dovoljno pouzdanih dokaza za tvrdnje o odnosu doza i odgovora za doze manje od 24 mg/dan (doza korištena u ispitivanju 3101).

Aktivni usporedni lijek uključen je u ispitivanja 3000 (Haloperidol), 3004 i 3005 (Risperidon) te 3101 (Ziprasidon). Iako komparativna djelotvornost nije primarni cilj tih ispitivanja, čini se da je razmjer učinka Fanaptuma sličan onomu Ziprasidona, ali imao je negativne rezultate u usporedbi s

Haloperidolom i Risperidonom. Podnositelj zahtjeva tvrdio je da se očita razlika između Fanaptuma i Risperidona djelomično može pripisati činjenici da je kod većeg broja bolesnika liječenje ranije prekinuto zbog nedostatka djelotvornosti tijekom titracije. Međutim, *post-hoc* analize koje su predstavljene u korist ovog argumenta temeljene su na pritužbama bolesnika koji su podvrgnuti liječenju u trajanju od barem dva tjedna, a ta je populacija različita od one kojoj je liječenje prvotno namijenjeno. Nadalje, Risperidon je još uvijek bio povezan s brojčano superiornom procjenom učinka, čak i u bolesnika podvrgnutih liječenju koje je trajalo kraće od dva tjedna.

U usporedbi s drugim antipsihoticima, djelovanje Fanaptuma počinje kasnije. Razni pristupi brojnim skupovima podataka dovode do zaključka da se potpuna djelotvornost Fanaptuma ne postiže prije trećega tjedna. Na primjer, u ispitivanju 3101, u kojemu bi puni učinak lijeka u odnosu na placebo odgovarao smanjenju od 5 bodova na ljestvici PANSS-T, uočljivo je da je razlika za Ziprasidon već u prvom tjednu iznosila 2,4, a za Fanaptum 0,1. Slično tomu, u drugom je tjednu razlika za Ziprasidon iznosila 4,2, što je gotovo potpuna djelotvornost, dok je razlika za Fanaptum i dalje iznosila samo 2,8. Kasniji početak djelovanja smatra se znatnim nedostatkom.

Kontinuirana i dugotrajna djelotvornost nakon stabilizacije Fanaptumom proučavana je i prikazana u ispitivanju 2301, u kojemu su bolesnici koji su nastavili upotrebljavati Fanaptum imali znatno nižu razinu relapsa ili skorih relapsa u usporedbi s bolesnicima koji su prebačeni na placebo. Međutim, budući da ispitivanje randomiziranog povlačenja mora uključivati isključivo bolesnike koji su odgovorili na liječenje, tj. obogaćenu populaciju, razmjer učinka može se odrediti samo na temelju kratkoročnih ispitivanja. Dodatni podatci dobiveni su iz ispitivanja otvorena tipa US01, usporedbom dvaju načina prelaska na Fanaptum s drugog liječenja, postupnoga (u razdoblju od dva tjedna) i neposrednoga. Međutim, to ispitivanje, koje je otvorenog tipa i u kojemu nedostaje randomizirana skupina bolesnika za liječenje lijekovima koji nisu Fanaptum ili placebo, nije osmišljeno za utvrđivanje djelotvornosti u bolesnika koji prelaze s drugog liječenja.

Neizravna usporedba djelotvornosti koju predlaže podnositelj zahtjeva ne ispunjava metodološke standarde sustavnih ocjenjivanja (na primjer, sveobuhvatna strategija pretraživanja, transparentni kriteriji uključivanja koji se mogu ponoviti), čime je pouzdanost zaključaka koji se mogu izvesti iz nje ograničena.

Zaključno, Iloperidon ima ograničenu djelotvornost. Osim toga, dokazano je da lijek ima kasniji početak djelovanja, što je razlog za znatnu zabrinutost u liječenju akutne egzacerbacije shizofrenije.

- **Sigurnost**

Glavni sigurnosni problem u pogledu Iloperidona jest taj da uzrokuje produljenje QTc intervala s naknadnim rizikom od aritmije i iznenadne smrti.

Iloperidon ima visok stupanj vezivanja na hERG kanale i uzrokuje produljenje QTc intervala ovisno o izloženosti. U temeljitom ispitivanju ispravljenog QTc intervala (ispitivanje CILO522A2328), prosječna promjena QTcF intervala od početka liječenja do stabilnog stanja za T_{max} iznosila je oko 9 ms u skupinama koje su uzimale doze od 8 mg i 12 mg dva puta dnevno, a u skupinama koje su primale Iloperidon u dozi od 24 mg jedanput dnevno iznosila je 15,4 ms u usporedbi s 1,3 ms u skupini koja je primala kvetiapin (negativna kontrola).

Provjerom rezultata temeljitog ispitivanja QTc intervala, od 94 bolesnika izložena Iloperidonu u različitim dozama bez inhibicije metabolizma u populaciji sa sekundarnim QTc intervalom, u 43 bolesnika razvilo se produljenje QTcF intervala od više od 30 ms, a u dvoje bolesnika od više od 60 ms.

U programu kliničkog ispitivanja, u 4,5 % bolesnika liječenih Iloperidonom neovisno o dozi (4-24 mg/dan) u nekom je trenutku utvrđeno povećanje od više od 60 ms.

Zabilježeno je 6 slučajeva iznenadne smrti uzrokovane štetnim događajem povezanim sa srcem. Budući da su 4 423 bolesnika bila izložena Iloperidonu, to je 0,14 % svih liječenih bolesnika. Ne postoji dovoljno detaljnih informacija o uvjetima nakon stavljanja lijeka u promet. Zabilježena su 33 smrtna slučaja, od čega su tri bolesnika preminula u snu, u njih šest došlo je do iznenadne smrti, a u šest slučajeva smrt je bila povezana sa srčanim problemima. Najmanje jednom smrtnom slučaju mogla je prethoditi ventrikularna aritmija i Torsades de Pointes. Osim toga, u literaturi je zabilježen najmanje jedan slučaj aritmije. Nažalost, genotip CYP2D6 nije bio poznat u bolesnika koji su umrli tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Nadalje, metabolizam Iloperidona snažno se oslanja na genotipe CYP3A4 i CYP2D6, zbog čega nastaje mogućnost povećane izloženosti lijeku kao posljedica interakcije između dvaju lijekova i genskog polimorfizma. Utvrđivanjem odnosa između produljenja QTc intervala (i povezanih rizika) i izloženosti, podnositelj zahtjeva za preispitivanje predložio je kontraindikaciju u slabom metabolizatoru gena CYP2D6 ili u bolesnika s nepoznatim statusom metabolizatora gena CYP2D6 te za kombiniranu primjenu s lijekovima koji su poznati kao jaki inhibitori CYP2D6 ili CYP3A4.

Međutim, metabolizam Iloperidona i dalje je zabrinjavajuć u odnosu na rizike povezane s izloženošću. Trenutačno nije poznato je li sigurno primjenjivati Iloperidon uz slabe i/ili umjerene inhibitore CYP2D6 i/ili CYP3A4 zbog vjerojatne varijabilne djelotvornosti manjih metaboličkih putova. Primjenjujući oprezan pristup, to znači da se bolesnici ne bi mogli na siguran način kombinirano liječiti brojnim drugim lijekovima.

Zaključno, Iloperidon ima znatan aritmogeni potencijal, što postaje očito ako se uzmu u obzir svi dostupni klinički i neklinički podaci (uključujući temeljita ispitivanja QTc intervala, ukupan klinički program i slučajeve smrti uzrokovane problemima sa srcem ili slučajeve iznenadne ili neobjašnjene smrti u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet).

U skladu sa složenim uzročno-posljedičnim lancem koji povezuje izloženost Iloperidonu s događajima poput Torsade de Pointesa, uključujući i nepoznate i stohastične elemente i elemente podložne nepredvidivoj varijabilnosti, smatra se da predložene mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru ne bi prikladno riješile rizike utvrđene u kliničkim ispitivanjima. Na primjer, uporabom prijedloga za obavljanje EKG-a uz procijenjen Tmax mogao bi se izbjeći stvarni Tmax zbog unutarnjih ili vanjskih čimbenika, što bi moglo dovesti do prekomjerno niske procjene produljenja QTcF intervala.

Osim toga, upitno je bi li točna primjena cjelokupnog niza mjera bila izvediva u svim kliničkim okruženjima, i to zbog praktičnih razloga (npr., dostupnost kardiologa s odgovarajućom obukom), što su stručnjaci također spomenuli na *ad-hoc* sastanku.

Iloperidon je povezan s ekstrapiramidalnim učincima, ali u ograničenoj mjeri. Konkretno, akatizija je rjeđe zabilježena u bolesnika liječenih Iloperidonom nego u onih liječenih aktivnim usporednim lijekovima u prijavljenim ispitivanjima aktivne kontrole u kojima su usporedni lijekovi bili antipsihotici s prihvaćenom razinom sklonosti uzrokovanju akatizije u ispitanim dozama.

Kao što je navedeno u poglavlju o djelotvornosti, neizravna usporedba za akatiziju koju predlaže podnositelj zahtjeva ne ispunjava metodološke standarde sustavnih ocjenjivanja (na primjer, sveobuhvatna strategija pretraživanja, transparentni kriteriji uključivanja koji se mogu ponoviti), čime je pouzdanost zaključaka koji se mogu izvesti iz nje ograničena.

Iloperidon je povezan i s klinički značajnim povećanjem tjelesne težine.

Ukratko, sigurnost Iloperidona nije dostatno dokazana.

Razlozi za odbijanje

Budući da

- Uzimajući u obzir sve dostupne nekliničke i kliničke podatke (uključujući temeljita ispitivanja QTc intervala, ukupan klinički program i slučajeve smrti uzrokovane problemima sa srcem ili slučajeve iznenadne ili neobjašnjene smrti u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet), Iloperidon ima značajan aritmogeni potencijal ovisan o izloženosti. Smatra se da predložene mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru ne bi prikladno riješile rizike utvrđene u ovom pojedinom slučaju. Dakle, sigurnost Iloperidona nije dostatno dokazana.
- Nadalje, Iloperidon ima ograničenu djelotvornost. Osim toga, dokazano je da lijek ima kasniji početak djelovanja, što je razlog za znatnu zabrinutost u liječenju akutne egzacerbacije shizofrenije. Stoga, uzimajući u obzir ukupnu sigurnost i profil djelotvornosti Iloperidona, ne može se utvrditi postojanje populacije bolesnika u kojoj korist lijeka nadmašuje razloge za ozbiljnu zabrinutost.

Na temelju navedenoga, omjer koristi i rizika Iloperidona smatra se negativnim.

Mišljenje je CHMP-a da, sukladno članku 12. Uredbe (EZ) br. 726/2004, sigurnost prethodno navedenog lijeka nije ispravno ili dovoljno dokazana.

Stoga je CHMP preporučio odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka Fanaptum u promet.