

I. melléklet

**Az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott elutasítással kapcsolatos tudományos
következtetések és indoklások**

Az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott elutasítással kapcsolatos tudományos következtetések és indoklások

A Fanaptum tudományos értékelésének átfogó összegzése

- **Minőség**

Ezen készítmény minősége elfogadhatónak tekinthető, amennyiben azt az alkalmazási előírásban meghatározott feltételekkel összhangban alkalmazzák. Megvizsgálták a készítmény egységes klinikai jellemzőit érintő fizikai-kémiai és biológiai szempontokat, ezek ellenőrzése kielégítő módon történik.

- **Nem klinikai tulajdonságok**

Az iloperidon és a P88 metabolit viszonylag magas affinitást mutat a hERG-csatornák iránt (IC₅₀ 12,4, illetve 24,1 ng). Ez arra utal, hogy az iloperidon QT prolongációt okozhat. Az akciós potenciál megnyúlását figyelték meg kutya kamrai Purkinje-rostokban, ami megerősíti az iloperidon proaritmogén potenciálját. A kutyákkal végzett *in vivo* vizsgálatokban nem figyeltek meg QT prolongációt. Azonban a kutyavizsgálatokban az expozíció látszólag alacsonyabb volt, mint a klinikai körülmények között, ezért a QT prolongáció hiánya az *in vivo* kutyavizsgálatokban nem oldja fel az *in vitro* vizsgálatok alapján felmerülő aggályokat.

Az iloperidon aritmogén hatása mechanisztikus szempontból a kardiális káliumcsatornák szelektív gátlásához kapcsolódik, amely a kutya kamrai Purkinje-sejtekben a jellemző akciós potenciál megnyúlásban is megfigyelhető, késleltetett repolarizációt okoz. Az iloperidon terápiás plazmakoncentrációban nem mutat affinitást a kardiális nátrium- és/vagy kalciumcsatornák iránt. Ezáltal azok a mechanizmusok, amelyek potenciálisan csökkenthetnék az iloperidon szembetűnő proaritmogén potenciálját, nincsenek jelen.

Az átfogó nem klinikai biztonságossági farmakológiai adatok a QT prolongáció kockázatára utalnak (hERG gátlás, akciós potenciál megnyúlás a kutya Purkinje-rostokban).

- **Hatásosság**

A Fanaptum rövid távú hatásosságát akut skizofréniás epizód esetében főként öt placebo-kontrollált vizsgálatban karakterizálták. Ezek közül háromban – B202, 3000 és 3005 – az előre meghatározott primer végpontok és elemzési terv alapján nem sikerült igazolni, hogy a gyógyszer felülmúlja a placebót, kettő pedig – 3004 és 3101 – teljesítette a placebóval szembeni előny előre meghatározott feltételeit. Azonban a 3004-es vizsgálatba skizoaffektív zavarban szenvedő betegeket is bevontak, és nem igazolták a hatásosságot a skizofréniá csoportban. Így a 3101-es vizsgálat volt az egyetlen pozitív, rövid távú vizsgálat, amelyet kizárólag skizofréniás betegekkel végeztek. Ebben a vizsgálatban a 4. héten a PANSS (pozitív és negatív szindróma skála) pontszám csökkenése 24 mg iloperidon esetén statisztikailag szignifikáns mértékben eltért a placebótól, azonban a hatás mértéke mérsékelt volt, a PANNS-T skálán körülbelül 5 pontos csökkenéssel a placebóval összehasonlítva.

A 24 mg-nál alacsonyabb napi adag hatásosságát nem karakterizálták kellőképpen. A 4-8 mg/nap adagok egy vizsgálatban (3004) hatékonynak tűntek, és egyes vizsgálatokban a 12 mg/nap (3000), 10-16 mg/nap (3004) és 12-16 mg/nap adagok (3005) szintűgy előnyösebbnek mutatkoztak a placebónál. Ugyanakkor az egyes adagok értékelésénél nem végezték el a multiplicitás korrigálását. Így nem bizonyították meggyőzően a 12 mg/nap adag hatásosságát. A bemutatott farmakokinetikai-farmakodinámiás elemzések alapvetően hibásak voltak, mivel a placebót kapó betegeket is belefoglalták nulla hozzárendelt értékkel, ami befolyásolta az elemzés eredményeit. Összefoglalva, nem volt szilárd bizonyíték a dózis-választ kapcsolatra vonatkozó kijelentésekre 24 mg/nap alatt (3101 számú vizsgálatban alkalmazott adag).

A 3000-es (haloperidol), 3004-es és 3005-ös (risperidon) és 3101-es (ziprazidon) vizsgálatokban aktív komparátort használtak. Bár a vizsgálatoknak nem az összehasonlító hatásosság volt az elsődleges célja, a Fanaptum hatásának mértéke hasonlóknak tűnt a ziprazidonhoz, azonban negatívan viszonyult a haloperidolhoz és a risperidonhoz. A kérelmező azzal érvelt, hogy a Fanaptum és a risperidon közötti, nyilvánvaló különbség részben azon betegek nagyobb számának köszönhető, akik a dózisbeállítás során a hatásosság hiánya miatt korán megszakították a Fanaptum-kezelést. Azonban az érvelés alátámasztására bemutatott, *post hoc* elemzések a legalább 2 hetes kezelést teljesített betegeken alapultak, amely populáció eltér az eredetileg a kezelésre rendelttől. Továbbá a risperidon még így is számszerűleg jobb hatásfokkal rendelkezett, még a több mint 2 hétig kezelt betegek esetében is.

A többi antipszichotikumhoz képest a Fanaptum hatása későn alakul ki. Különböző adathalmazok számos megközelítése támasztja alá azt az álláspontot, hogy a Fanaptum teljes hatásossága nem alakul ki a 3. hét előtt. Például a 3101-es vizsgálatban, ahol a teljes hatás a placebóval szemben 5 PANSS-T pontos csökkenésnek felelne meg, szembeszökő, hogy az 1. héten a ziprazidon esetében esetében már 2,4 volt a különbség, míg a Fanaptum esetében csupán 0,1. Hasonlóképpen, a 2. héten az eltérés 4,2 volt a ziprazidonnál, azaz majdnem teljes hatásosság, míg a Fanaptum vonatkozásában még mindig csupán 2,8. A hatás késői kialakulását meglehetősen hátránynak tekintik.

Folytatva, a Fanaptum-mal történt stabilizációt követően a hosszú távú hatásosságot tanulmányozták és igazolták a 2301-es vizsgálatban, amelyben a Fanaptum szedését folytató betegeknél a relapszusok vagy közelgő relapszusok aránya jelentősen alacsonyabb volt a placebóra átállított betegekhez képest. Mivel azonban a randomizált megvonásos vizsgálatnak az elrendezése alapján csupán a válaszokat kell tartalmaznia, vagyis a populáció feldúsul, a hatás mértékét kizárólag a rövid távú vizsgálatokból lehet levezetni. Kiegészítő adatokat nyújtottak be a nyílt jelölésű US01-es vizsgálatból, amely a másik kezeléssel a Fanaptum-ra történő átállítás két módját, a fokozatos (két hétig tartó) és az azonnali átállítást hasonlította össze. Azonban ezt a vizsgálatot – nyílt jelölésű elrendezésével és a Fanaptum-on kívüli kezelésre vagy placebóra randomizált betegcsoportok hiányával – nem úgy alakították ki, hogy igazolja a hatásosságot a másik kezeléssel átállított betegeknél.

A kérelmező által javasolt, a hatásosságot illető, közvetlen összehasonlítás nem felel meg a szisztematikus áttekintések módszertani standardjainak (például átfogó kutatási stratégia, átlátható és ismételhető bevonási kritériumok), és ez korlátozza az ebből levonható következtetések megbízhatóságát.

Összefoglalva, az iloperidon hatásossága mérsékelt. Ezenfelül a készítmény hatása későn alakul ki, ami jelentős aggályt képez a skizofrénia akut exacerbációjának kezelésében.

- **Biztonságosság**

Az iloperidon kapcsán a fő biztonságossági probléma az, hogy QTc prolongációt okoz, a ritmuszavar és hirtelen halál következményes kockázatával.

Az iloperidon magas affinitást mutat a hERG-csatornak iránt és expozíciófüggő QTc prolongációt okoz. Az alapos QTc vizsgálatban (CILO522A2328 vizsgálat) a QTcF átlagos változása a kiindulási állapottól az egyensúlyi állapotig Tmax-nál körülbelül 9 msec volt a naponta kétszeri adagra osztott 8 mg és 12 mg csoportban, 15,4 msec a naponta egyszer 24 mg iloperidont kapó csoportban, 1,3 msec pedig a kvetiapint kapó csoportban (negatív kontroll).

Az alapos QTc vizsgálat eredményeinek áttekintése során a metabolikus gátlás nélkül különböző dózisú iloperidonnak kitett 94 beteg közül a másodlagos QTc populációban 30 msec-nál nagyobb mértékű QTcF prolongáció 43 betegnél, 60 msec-nál nagyobb pedig 2 betegnél alakult ki.

A klinikai vizsgálati programban az iloperidonnal kezelt betegek 4,5%-ánál mutatkozott a dózistól (4-24 mg/nap) függetlenül több mint 60 msec növekedés valamely időpontban.

Hat esetben fordult elő hirtelen halál vagy kardiális nemkívánatos esemény miatt bekövetkezett elhalálozás a klinikai vizsgálatokban. Mivel 4423 beteg volt kitéve iloperidonnak, ez az összes kezelt beteg 0,14%-át jelenti. Nagyon kevés, részletes információ áll rendelkezésre a forgalomba hozatal utáni színtérből. 33 haláleset történt, ezek közül 3 beteg alvás közben halt meg, 6 hirtelen halál volt, 6 pedig kardiális eredetű eset. Legalább egy halálos esetet valószínűleg kamrai aritmia és torsades de pointes előzött meg. Ezenfelül a szakirodalomban legalább egy esetben számoltak be aritmiáról. Sajnos a CYP2D6 genotípus nem volt ismert azoknál a betegeknél, akik a klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatal után elhaláloztak.

Továbbá, mivel az iloperidon metabolizmusa nagy mértékben a CYP3A4-en és a CYP2D6-on alapul, ez lehetőséget ad a gyógyszer fokozott expozíciójára a gyógyszer-kölcsönhatások és a genetikai polimorfizmus eredményeképpen. Elismerve a QTc prolongáció (valamint az ahhoz kapcsolódó kockázatok) és az expozíció közötti kapcsolatot, a kérelmező a jelen felülvizsgálat vonatkozásában ellenjavallatot javasolt a CYP2D6 gyenge metabolizálók és az ismeretlen CYP2D6 metabolizáló státuszú betegek esetében, valamint olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazásánál, amelyek ismertén erős CYP2D6 vagy CYP3A4 inhibitorok.

Azonban az iloperidon metabolizmusa még mindig aggályos az expozíciófüggő kockázatokkal kapcsolatosan. Jelenleg nem ismert, hogy az iloperidon biztonságosan alkalmazható-e a CYP2D6 és/vagy a CYP3A4 gyenge és/vagy közepes inhibitoraival együtt a minor metabolikus útvonalak hatékonyságának valószínű változékonysága mellett. Ez azt jelenti, hogy óvatosságból a betegeket nem lehet biztonságosan kezelni számos egyéb gyógyszerrel egyidejűleg.

Összefoglalva, az iloperidon jelentős aritmogén potenciállal rendelkezik, amely nyilvánvalóvá válik, amint figyelembe veszik az összes rendelkezésre álló, nem klinikai és klinikai adatot (beleértve az alapos QTc vizsgálatot, az átfogó klinikai programot, valamint a kardiális eredetű és hirtelen, megmagyarázhatatlan haláleseteket a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal után).

Tekintetbe véve az összetett ok-okozati láncolatot, amely az iloperidon expozícióját köti az eseményekhez, például a torsade de pointes-hoz, beleértve az ismeretlen és sztochasztikus elemeket és az előre nem megjósolható változékonyságú elemeket, úgy vélik, hogy az ajánlott kockázatminimalizáló intézkedések nem oldanák meg megfelelően a klinikai gyakorlatban az azonosított kockázatot. Például az a javaslat, hogy a becsült Tmax-nál végezzenek EKG vizsgálatot, belső vagy külső tényezők miatt elvetheti a tényleges Tmax-ot, ami a QTcF prolongáció alulbecsléséhez vezet.

Ezenfelül gyakorlati okokból kifolyólag (például a megfelelően képzett kardiológusok elérhetősége) kérdéses, hogy a teljes intézkedés sorozat helyes bevezetése megvalósítható lenne-e minden klinikai helyzetben, amint azt az *ad hoc* ülés szakértői is megjegyezték.

Az iloperidon extrapiramidális hatásokkal társul, de csak mérsékelt fokban. Nevezetesen kisebb arányban számoltak be akatíziáról az iloperidonnal kezelt betegeknél, mint az aktív komparátorokkal kezelt betegeknél a benyújtott, aktív-kontrollált vizsgálatokban, amelyekben a komparátorok olyan antipszichotikumok voltak, amelyek ismertén hajlamosak akatízia kiváltására a tanulmányozott adagokban.

Ahogy a hatásossággal kapcsolatosan is említettük, a kérelmező által javasolt, az akatíziát illető, közvetlen összehasonlítás nem felel meg a szisztematikus áttekintések módszertani standardjainak (például átfogó kutatási stratégia, átlátható és ismételhető bevonási kritériumok), és ez korlátozza az ebből levonható következtetések megbízhatóságát.

Az iloperidon klinikailag jelentős testsúly-növekedéssel is társul.

Összefoglalva, az iloperidon biztonságosságát nem igazolták kellően.

Az elutasítás indoklása

Mivel:

- Figyelembe véve az összes rendelkezésre álló, nem klinikai és klinikai adatot (beleértve az alapos QTc vizsgálatot, az átfogó klinikai programot, valamint a kardiális eredetű és hirtelen, megmagyarázhatatlan haláleseteket a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal után), az iloperidon jelentős és expozíciófüggő aritmogén potenciállal rendelkezik. Úgy ítélik meg, hogy a javasolt kockázatminimalizáló intézkedések nem oldanák meg megfelelően az azonosított kockázatot ebben az adott esetben. Ezért az iloperidon biztonságosságát nem igazolták kellően.
- Továbbá az iloperidon hatásossága mérsékelt. Ezenfelül a készítmény hatása későn alakul ki, ami jelentős aggályt jelent a skizofrénia akut exacerbációjának kezelésében. Ennek következtében, valamint figyelembe véve az iloperidon átfogó biztonságossági és hatásossági profilját, nem lehet olyan betegcsoportot azonosítani, amelynél a kezelés előnye felülmúlná a súlyos biztonságossági aggályokat.

A fentiek alapján az iloperidon előny-kockázat profilja negatív.

A CHMP véleménye szerint a 726/2004/EK rendelet 12. cikke alapján a kérelmező nem bizonyította megfelelően vagy kielégítő mértékben a fent említett gyógyszer biztonságosságát.

Ezért a CHMP a Fanaptum-ra vonatkozó közösségi forgalombahozatali engedély kiadásának elutasítását javasolta.