

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Sintesi generale della valutazione scientifica di Fanaptum

- **Qualità**

La qualità di questo prodotto è ritenuta accettabile se usato nel rispetto delle condizioni definite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Gli aspetti fisico-chimici e biologici attinenti alla prestazione clinica uniforme del prodotto sono stati esaminati e sono controllati in modo soddisfacente.

- **Proprietà non cliniche**

Iloperidone e il metabolita P88 mostrano un'affinità relativamente elevata per il canale hERG (IC50 pari a 12,4 e 24,1 ng/ml). Ciò indica che iloperidone può causare prolungamento del QT. Il prolungamento del potenziale d'azione è stato osservato nelle fibre di Purkinje ventricolari del cane, confermando così il potenziale proaritmogeno di iloperidone. Non è stato osservato alcun prolungamento del QT negli studi in vivo sui cani. Tuttavia, l'esposizione negli studi sui cani sembra essere inferiore rispetto a quella in ambito clinico, pertanto l'assenza di un prolungamento del QT negli studi in vivo sui cani non viene presa in considerazione al fine di mitigare i dubbi sollevati sulla base degli studi in vitro.

L'aritmogenicità di iloperidone è meccanicamente correlata alla sua inibizione selettiva dei canali cardiaci del potassio, il che conduce a una ripolarizzazione ritardata che si riscontra nei caratteristici prolungamenti dei potenziali d'azione delle fibre di Purkinje ventricolari del cane. Iloperidone non presenta alcuna affinità significativa per i canali cardiaci del sodio e/o del calcio a concentrazioni plasmatiche terapeutiche. Pertanto, i meccanismi che potenzialmente possono attenuare l'importante potenziale proaritmogeno di iloperidone non sono presenti.

I dati complessivi della farmacologia non clinica di sicurezza indicano un rischio di prolungamento del QT (blocco di hERG, prolungamento dell'APD nelle fibre di Purkinje canine).

- **Efficacia**

L'efficacia a breve termine di Fanaptum in pazienti con un episodio acuto di schizofrenia è stata delineata principalmente in cinque studi controllati con placebo. Di questi, tre – B202, 3000 e 3005 – non sono riusciti a dimostrare la superiorità rispetto al placebo in base ai loro endpoint primari e piani di analisi prespecificati, e due – 3004 e 3101 – hanno soddisfatto i prespecificati criteri di superiorità rispetto al placebo. Tuttavia, lo studio 3004 ha incluso anche pazienti affetti da disturbo schizoaffettivo e l'efficacia non è stata dimostrata nel sottogruppo della schizofrenia. Pertanto, lo studio 3101 è stato l'unico studio a breve termine positivo condotto esclusivamente su pazienti affetti da schizofrenia. In questo studio, la riduzione di PANSS con iloperidone 24 mg differiva in modo statisticamente significativo dal placebo alla settimana 4, ma l'entità dell'effetto era modesta con una riduzione di circa 5 punti sulla scala di PANNS-T rispetto al placebo.

L'efficacia delle dosi giornaliere inferiori a 24 mg non è stata sufficientemente delineata. Bassi dosaggi di 4-8 mg/die sono risultati efficaci in uno studio (3004) e in alcuni studi dosi di 12 mg/die (3000), 10-16 mg/die (3004) o 12-16 mg/die (3005) hanno parimenti mostrato superiorità rispetto al placebo. Tuttavia, non è stata eseguita alcuna correzione per la molteplicità durante la valutazione delle singole dosi. Pertanto, l'efficacia di una dose di 12 mg/die non è stata accertata in modo convincente. Le analisi PK-PD presentate erano fondamentalmente viziate poiché i pazienti trattati con placebo erano inclusi con un valore assegnato pari a zero, il che ha influito sui risultati dell'analisi. In conclusione, non vi è stato un sostegno esauriente per le indicazioni riguardanti la relazione dose-risposta al di sotto di 24 mg/die (la dose utilizzata nello studio 3101).

Un comparatore attivo è stato incluso negli studi 3000 (aloperidolo), 3004 e 3005 (risperidone) e 3101

(ziprasidone). Sebbene l'efficacia comparativa non fosse l'obiettivo primario di tali studi, l'entità dell'effetto di Fanaptum è apparsa simile a ziprasidone ma è stata inferiore rispetto ad aloperidolo e risperidone. Il richiedente ha sostenuto che l'apparente differenza tra Fanaptum e risperidone possa essere parzialmente dovuta a un maggior numero di pazienti che aveva precocemente sospeso Fanaptum a causa della mancanza di efficacia durante la titolazione. Tuttavia, le analisi post hoc presentate a sostegno di questa argomentazione erano basate su pazienti che avevano completato almeno 2 settimane di trattamento, il che costituisce una popolazione diversa da quella originariamente assegnata al trattamento. Inoltre, il risperidone era ancora associato a una stima dell'effetto numericamente superiore, anche per i pazienti trattati per più di 2 settimane.

Rispetto ad altri antipsicotici, Fanaptum presenta un'insorgenza d'azione tardiva. Diversi approcci a vari insiemi di dati supportano l'idea che la piena efficacia di Fanaptum non venga raggiunta prima della settimana 3. Ad esempio, nello studio 3101 in cui "effetto pieno vs placebo" corrisponde a una riduzione di 5 punti PANSS-T, è degno di nota il fatto che la differenza alla settimana 1 fosse già pari a 2,4 per ziprasidone, mentre per Fanaptum fosse pari a 0,1. Allo stesso modo, alla settimana 2 era pari a 4,2 per ziprasidone, vale a dire quasi la piena efficacia, mentre la differenza era ancora pari soltanto a 2,8 per Fanaptum. L'insorgenza d'azione tardiva è considerata un notevole svantaggio.

L'efficacia continua a lungo termine dopo stabilizzazione con Fanaptum è stata studiata e dimostrata nello studio 2301, in cui i pazienti che continuavano ad assumere Fanaptum presentavano un tasso significativamente inferiore di recidive o di recidive imminenti rispetto ai pazienti passati al placebo. Tuttavia, dal momento che lo studio di sospensione randomizzato per disegno deve includere solo i responder, ossia la popolazione è "arricchita", l'entità dell'effetto può essere ricavata solo dagli studi a breve termine. Ulteriori dati sono stati forniti dallo studio US01 in aperto, che confronta due modi di passare a Fanaptum da un altro trattamento: graduale (nell'arco di due settimane) o immediato. Tuttavia, questo studio, con un disegno in aperto e senza un gruppo di pazienti randomizzati a un trattamento diverso da Fanaptum o al placebo, non è stato progettato per stabilire l'efficacia in pazienti che provengono da un altro trattamento.

Il confronto indiretto relativo all'efficacia proposto dal richiedente non soddisfa le norme metodologiche delle revisioni sistematiche (ad esempio, strategia di ricerca globale, criteri di inclusione trasparenti e replicabili) e ciò limita l'affidabilità delle conclusioni che si possono trarre da esso.

In conclusione, iloperidone presenta un'efficacia modesta. Inoltre, ha mostrato un'insorgenza d'azione ritardata, il che costituisce una preoccupazione significativa nel trattamento della riacutizzazione della schizofrenia.

- **Sicurezza**

Il principale problema relativo alla sicurezza di iloperidone riguarda il fatto che provoca il prolungamento del QTc con conseguenti rischi di aritmia e morte improvvisa.

Iloperidone ha un'elevata affinità per i canali hERG e causa un prolungamento del QTc dipendente dall'esposizione. Nello studio specifico sul QTc (studio CIL0522A2328), la variazione media del QTcF dal basale allo stato stazionario a Tmax è stata di circa 9 msec nei gruppi trattati con 8 mg e 12 mg due volte al giorno (BID) ed è stata di 15,4 msec nel gruppo trattato con iloperidone 24 mg una volta al giorno (QD) rispetto a 1,3 msec nel gruppo trattato con quetiapina (controllo negativo).

Nel rivedere i risultati dello studio specifico sul QTc, su 94 pazienti esposti a iloperidone a dosi differenti senza inibizione metabolica nella popolazione QTc secondaria, rispettivamente 43 e 2 pazienti hanno sviluppato un prolungamento del QTcF di oltre 30 e 60 msec.

Nel programma di sperimentazione clinica, il 4,5 % dei pazienti trattati con iloperidone indipendentemente dalla dose (4-24 mg/die) ha presentato un aumento di oltre 60 msec a un determinato punto temporale.

Nelle sperimentazioni cliniche si sono verificati 6 casi di morti improvvise o decessi dovuti a evento avverso cardiaco. Poiché 4 423 pazienti sono stati esposti a iloperidone, questo dato rappresenta lo 0,14 % di tutti i pazienti trattati. In ambito post-immissione in commercio sono disponibili informazioni ben poco dettagliate. Si sono verificati 33 decessi di cui 3 pazienti morti durante il sonno, 6 morti improvvise e 6 casi di origine cardiaca. Almeno un caso letale potrebbe essere stato preceduto da aritmia ventricolare e torsioni di punta. Inoltre, esiste almeno un caso descritto in letteratura di aritmia. Sfortunatamente, il genotipo CYP2D6 non era noto nei pazienti deceduti durante gli studi clinici o post-immissione in commercio.

Inoltre, poiché il metabolismo di iloperidone dipende fortemente da CYP3A4 e CYP2D6, ciò crea il potenziale di una maggiore esposizione al farmaco come conseguenza delle interazioni farmaco-farmaco e dei polimorfismi genetici. Riconoscendo la relazione tra prolungamento del QTc (e rischi connessi) ed esposizione, il richiedente ha proposto per questo riesame una controindicazione nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 o nei pazienti con stato del metabolizzatore del CYP2D6 non noto e per l'uso concomitante con farmaci noti come forti inibitori del CYP2D6 o del CYP3A4.

Tuttavia, il metabolismo di iloperidone è ancora motivo di preoccupazione in relazione ai suoi rischi dipendenti dall'esposizione. Al momento non è noto se iloperidone possa essere somministrato in modo sicuro con deboli e/o moderati inibitori del CYP2D6 e/o del CYP3A4 data la probabile variabilità dell'efficienza delle vie metaboliche minori. Ciò significa che, da un punto di vista precauzionale, i pazienti non possono essere trattati in modo sicuro in concomitanza con un ampio numero di altri medicinali.

In conclusione, iloperidone presenta un sostanziale potenziale aritmogeno, che diventa evidente se vengono presi in considerazione tutti i dati clinici e non clinici disponibili (inclusi lo studio specifico sul QTc, il programma clinico complessivo e anche i casi di morte correlata a evento cardiaco/morte improvvisa inspiegabile in sperimentazioni cliniche e post-immissione in commercio).

In considerazione della complessa catena causale che collega l'esposizione a iloperidone a eventi quali torsioni di punta, inclusi elementi sconosciuti e stocastici ed elementi soggetti a variabilità imprevedibile, si ritiene che le attività di minimizzazione del rischio proposte non affrontino adeguatamente nella pratica clinica il rischio individuato. Ad esempio, la proposta di eseguire ECG al Tmax stimato potrebbe non misurare l'effettivo Tmax a causa di fattori intrinseci o estrinseci, il che porterebbe a una sottostima del prolungamento del QTcF.

Inoltre, che la corretta attuazione della serie completa di attività sia fattibile in tutti i contesti clinici è discutibile a causa di motivi pratici (ad esempio la disponibilità di cardiologi adeguatamente formati), come menzionato anche dagli esperti nella riunione ad hoc.

Iloperidone è associato a effetti extrapiramidali, ma di livello modesto. In particolare, è stata segnalata acatisia a tassi più bassi in pazienti trattati con iloperidone rispetto a pazienti trattati con i comparatori attivi negli studi clinici con controllo attivo presentati, in cui i comparatori erano antipsicotici con un grado riconosciuto di propensione a provocare acatisia alle dosi studiate.

Come menzionato per quello relativo all'efficacia, il confronto indiretto per l'acatisia proposto dal richiedente non soddisfa le norme metodologiche delle revisioni sistematiche (ad esempio, strategia di ricerca globale, criteri di inclusione trasparenti e replicabili) e ciò limita l'affidabilità delle conclusioni che se ne possono trarre.

Iloperidone è anche associato a un aumento ponderale clinicamente significativo.

In sintesi, la sicurezza di iloperidone non è stata sufficientemente dimostrata.

Motivi del rifiuto

Considerando quanto segue:

- Considerati tutti i dati clinici e non clinici disponibili (inclusi lo studio specifico sul QTc, il programma clinico complessivo e anche i casi di morte correlata a evento cardiaco/morte improvvisa inspiegabile in sperimentazioni cliniche e post-immissione in commercio), iloperidone presenta un potenziale aritmogeno sostanziale e dipendente dall'esposizione. Non si ritiene che le attività di minimizzazione del rischio proposte affrontino adeguatamente il rischio individuato in questo caso specifico. Pertanto, la sicurezza di iloperidone non è stata sufficientemente dimostrata.
- Oltre a ciò, iloperidone presenta una modesta efficacia. Inoltre, ha mostrato un'insorgenza d'azione ritardata, il che costituisce una preoccupazione significativa nel trattamento della riacutizzazione della schizofrenia. Pertanto, e tenendo conto del profilo generale di sicurezza ed efficacia di iloperidone, non è possibile identificare una popolazione di pazienti in cui il beneficio del trattamento sia considerato superiore alle principali preoccupazioni relative alla sicurezza.

Sulla base di quanto sopra, il rapporto rischio/beneficio di iloperidone è considerato negativo.

Il CHMP è del parere che, conformemente all'articolo 12 del regolamento (CE) n. 726/2004, la sicurezza del medicinale sopra citato non sia stata dimostrata in modo adeguato o sufficiente.

Pertanto, il CHMP ha raccomandato il rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Fanaptum.