

I priedas

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas nesuteikti
registracijos pažymėjimo**

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas nesuteikti registracijos pažymėjimo

Fanaptum mokslinio vertinimo bendroji santrauka

- **Kokybė**

Šio preparato kokybė laikoma priimtina, jeigu jis vartojamas preparato charakteristikų santraukoje nustatytais sąlygomis. Fizikiniai ir cheminiai bei biologiniai aspektai, susiję su vienu preparato klinikiu poveikiu, ištirti ir jie yra tinkamai kontroliuojami.

- **Neklinikinių tyrimų duomenys**

Iloperidonas ir metabolitas P88 palyginti stipriai jungiasi su hERG kanalu (inhibitoriaus koncentracija, sukelianti pusės (50 proc.) fermentinio aktyvumo netekimo (IC₅₀) – atitinkamai 12,4 ir 24,1 ng/ml). Iš šių duomenų matyti, kad iloperidonas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą. Veikimo potencialo trukmės pailgėjimas stebėtas šunų skilvelio *Purkinje* skaidulose, o tai patvirtina iloperidono aritmogeninį potencialą. Atliekant *in vivo* tyrimus su šunimis, QT intervalo pailgėjimo nenustatyta. Vis dėlto, atrodo, kad atliekant tyrimus su šunimis, vaistinis preparatas buvo naudojamas mažesnėmis dozėmis, nei jis vartojamas klinikinėje praktikoje, todėl tai, kad *in vivo* tyrimų su šunimis metu nebuvo nustatyta QT intervalo pailgėjimo, nesumažina abejonių, kurių iškilo peržiūrėjus *in vitro* tyrimų duomenis.

Iloperidono aritmogeniškumas mechanistiškai susijęs su jo sukeliamu selektyviu širdies kalio kanalų slopinimu, kuris lemia vėluojančią repolarizaciją, stebimą būdingo veikimo potencialo trukmės pailgėjimo šunų skilvelio *Purkinje* skaidulose atvejais. Esant terapinei koncentracijai plazmoje, iloperidonas iš esmės nesijungia su širdies natrio ir (arba) kalio kanalais. Taigi, nėra mechanizmų, kurie galėtų sumažinti aiškiai matomą iloperidono aritmogeninį potencialą.

Visi neklinikinės farmakologinės saugumo tyrimų duomenys rodo esant QT intervalo pailgėjimo (hERG blokados, veikimo potencialo trukmės pailgėjimo šunų *Purkinje* skaidulose) riziką.

- **Veiksmingumas**

Trumpalaikis Fanaptum veiksmingumas gydant pacientus, kuriems prasidėjęs ūmus šizofrenijos epizodas, daugiausia tirtas atliekant penkis placebo kontroliuojamus tyrimus. Trys iš šių tyrimų (tyrimai B202, 3000 ir 3005) nepatvirtino šio vaistinio preparato pranašumo prieš placebo pagal iš anksto apibrėžtas pirmines vertinamąsias baigtis ir analizės planus; dviejų tyrimų (3004 ir 3101) metu surinkti duomenys atitiko iš anksto nustatytus pranašumo prieš placebo kriterijus. Tačiau į tyrimą 3004 taip pat buvo įtraukti pacientai, sergantys šizoafektiniu sutrikimu, o vaistinio preparato veiksmingumas šizofrenija sergančių pacientų pogrupyje nebuvo įrodytas. Taigi, tyrimas 3101 buvo vienintelis trumpalaikis tik su šizofrenija sergančiais pacientais atliktas tyrimas, kurio rezultatai buvo teigiami. Atliekant šį tyrimą, pacientų vertinimo pagal teigiamo ir neigiamo sindromo vertinimo (angl. PANSS) skalę balų suma vartojant 24 mg iloperidono dozę 4-ą savaitę buvo statistiškai reikšmingai mažesnė nei vartojant placebo, tačiau poveikio dydis buvo nedidelis – palyginti su placebo grupe, vertinimas pagal PANSS-T skalę buvo maždaug 5 balais mažesnis.

Mažesnių nei 24 mg paros dozių veiksmingumas buvo nepakankamai ištirtas. 4–8 mg per parą dozės buvo veiksmingos atliekant vieną tyrimą (3004); kai kurie tyrimai taip pat patvirtino 12 mg per parą (3000), 10–16 mg per parą (3004) arba 12–16 mg per parą (3005) dozių pranašumą prieš placebo. Vis dėlto vertinant pavienes dozes, duomenys nebuvo pakoreguoti pagal multiplietiškumą. Taigi, 12 mg per parą dozės veiksmingumas nebuvo įtikinamai įrodytas. Pateiktose farmakokinetinių ir farmakodinaminių duomenų analizėse buvo esminių trūkumų, t. y. placebo vartoję pacientai buvo įtraukti į analizę, jiems priskyrus nulinę vertę, o tai turėjo įtakos analizės rezultatams. Taigi, tvirtų duomenų teiginiams dėl dozės

ir atsako į gydymą santykio vartojant mažesnes nei 24 mg per parą dozes (tokia dozė vartota atliekant tyrimą 3101) pagrįsti nepateikta.

Palyginamieji preparatai su veikliąja medžiaga buvo naudojami atliekant tyrimus 3000 (Haloperidol), 3004 ir 3005 (Risperidone) ir 3101 (Ziprasidone). Nors veiksmingumo palyginimas nebuvo pagrindinis šių tyrimų tikslas, nustatyta, kad Fanaptum poveikis panašus į Ziprasidone, bet ne toks stiprus kaip Haloperidol ir Risperidone. Pareiškėjas argumentavo, kad matomą Fanaptum ir risperidono poveikio skirtumą iš dalies galėjo lemti didesnis Fanaptum vartojusių pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo pirmiau laiko dėl nepakankamo veiksmingumo titruojant vaistą, skaičius. Vis dėlto, šiam argumentui pagrįsti pateiktos *post hoc* analizės buvo paremtos pacientų, kuriems gydymas taikytas bent 2 savaites, duomenimis, o ši populiacija skiriasi nuo tos, kuriai gydymas šiuo vaistu buvo paskirtas iš pradžių. Be to, risperidonas vis tiek buvo susijęs su kiekybiškai didesniu poveikio įverčiu – net vertinant ilgiau nei 2 savaites gydytus pacientus.

Palyginti su kitais antipsichoziniais vaistais, Fanaptum poveikis pasireiškia vėlyvame gydymo etape. Taikant kelis skirtingus metodus analizuojami įvairūs duomenų rinkiniai patvirtina nuomonę, kad Fanaptum visapusiškas veiksmingumas pasireiškia ne anksčiau kaip 3-ią savaitę. Pavyzdžiui, reikia atkreipti dėmesį į tai, kad atliekant tyrimą 3101, kuriame visapusiško poveikio ir placebo poveikio skirtumas atitiktų 5 balus pagal PANSS-T skalę, skirtumas tarp ziprasidono ir placebo poveikio 1-ą savaitę jau siekė 2,4 balo, o tarp Fanaptum ir placebo – 0,1 balo. 2-ą savaitę skirtumas tarp ziprasidono ir placebo poveikio siekė 4,2 balo, t. y. beveik pasiektas visapusiškas veiksmingumas, o skirtumas tarp Fanaptum ir placebo poveikio vis dar siekė tik 2,8 balo. Vėlyva poveikio pradžia laikoma svarbiu trūkumu.

Tęstinis ilgalaikis Fanaptum veiksmingumas stabilizavus būklę šiuo vaistu buvo tiriamas ir įrodytas atliekant tyrimą 2301, kurio metu pacientams, toliau vartojusiems Fanaptum, pasireiškė gerokai mažiau recidyvo epizodų arba nustatyta gerokai mažiau gresiančių recidyvo epizodų, palyginti su pacientais, kurie pradėjo vartoti placebo. Tačiau, kadangi pagal modelį atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo tyrimas turi būti atliekamas tik su tais pacientais, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą, t. y. vaistą vartojo visi pacientai, poveikio dydį galima įvertinti tik atliekant trumpalaikius tyrimus. Buvo pateikti papildomi duomenys iš atviro gydymo modelio tyrimo US01, kurį atliekant buvo lyginami du perėjimo nuo gydymo Fanaptum prie gydymo kitu vaistu būdai – laipsniškas (per dvi savaites) arba staigus. Vis dėlto šis tyrimas (atliktas pagal atviro gydymo modelį ir jo metu nesuformuota pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu būtų paskirtas gydymas kitu vaistu, o ne Fanaptum, arba placebo, grupė) netiko įrodyti Fanaptum veiksmingumą pereinant nuo gydymo kitu vaistu.

Pareiškėjo pasiūlytas netiesioginis veiksmingumo palyginimas neatitinka sisteminių peržiūrų metodologinių standartų (pvz., išsami paieškos strategija, skaidrūs ir atkartojami įtraukimo kriterijai), todėl tokiu palyginimu pagrįstų išvadų patikimumas yra nedidelis.

Taigi, iloperidono veiksmingumas yra nedidelis. Be to, nustatyta, kad šis vaistas pradeda veikti vėliau, o tai yra itin didelį rūpestį keliantis klausimas gydant pacientus, kuriems pasireiškia staigus šizofrenijos paūmėjimas.

- **Saugumas**

Pagrindinė su iloperidonu susijusi saugumo problema yra ta, kad jis sukelia koreguoto QT (QTc) intervalo pailgėjimą ir dėl to kelia aritmijos ir staigios mirties pavojų.

Iloperidonas stipriai jungiasi su hERG kanalais ir sukelia nuo suvartotos dozės priklausomą QTc intervalo pailgėjimą. Atliekant išsamų QTc intervalo tyrimą (tyrimas CILO522A2328), vidutinis QTcF intervalo pokytis nuo gydymo pradžios iki nuostoviosios būsenos Tmax momentu 8 ir 12 mg du kartus per parą vartojusių pacientų grupėse buvo maždaug 9 milisekundės; 24 mg iloperidono kartą per parą vartojusių

pacientų grupėje šis pokytis siekė 15,4 milisekundės, o kvetiapiną (neigiama kontrolė) vartojusių pacientų grupėje – 1,3 milisekundės.

Peržiūrint išsamaus QTc intervalo tyrimo rezultatus, nustatyta, kad iš 94 pacientų, kurie vartojo iloperidoną skirtingomis dozėmis, bet kuriems nepasireiškė metabolinis slopinimas antrinėje QTc populiacijoje, atitinkamai 43 ir 2 pacientams išsivystė daugiau nei 30 ir 60 milisekundžių QTcF intervalo pailgėjimas.

Atliekant klinikinius tyrimus, 4,5 proc. iloperidonu gydomų pacientų, nesvarbu, kokia vaisto dozė buvo vartojama (4–24 mg per parą), tam tikru momentu QTsF intervalas buvo pailgėjęs daugiau nei 60 milisekundžių.

Atliekant klinikinius tyrimus, užregistruoti 6 staigios mirties arba mirties dėl širdies nepageidaujamų reiškinių atvejai. Kadangi iloperidoną vartojo 4 423 pacientai, tai sudaro 0,14 proc. visų gydytų pacientų. Pateikta labai nedaug išsamios informacijos iš laikotarpio po vaistinio preparato pateikimo rinkai. Užregistruoti 33 mirties atvejai, kuriais 3 pacientai mirė miegodami, 6 pacientus ištiko staigi mirtis ir 6 atvejai buvo susiję su širdies sutrikimais. Bent vienu atveju prieš mirtį pacientui galėjo pasireikšti skilvelių aritmija ir verpstinė skilvelių tachikardija. Be to, literatūroje aprašytas ne mažiau kaip vienas aritmijos atvejis. Deja, bet pacientų, kurie mirė klinikinių tyrimų metu arba po vaistinio preparato pateikimo rinkai, CYP2D6 genotipas nebuvo žinomas.

Be to, kadangi iloperidono metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4 ir CYP2D6, dėl vaistų tarpusavio sąveikos ir genetinių polimorfizmų gali padidėti šio vaisto ekspozicija. Pripažindamas ryšį tarp QTc intervalo pailgėjimo (ir susijusių pavojų) ir vaisto vartojimo, šios pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu pareiškėjas pasiūlė informaciniuose dokumentuose nurodyti, kad vaisto negalima vartoti pacientams, kurie yra silpni CYP2D6 metabolizuotojai, arba pacientams, kurių CYP2D6 metabolizuotojo statusas nežinomas, taip pat kartu su vaistais, kurie yra stiprūs CYP2D6 arba CYP3A4 inhibitoriai.

Tačiau iloperidono metabolizmas vis dar kelia rūpestį dėl nuo suvartotos dozės priklausomų jo keliamų pavojų. Šiuo metu nežinoma, ar iloperidoną galima saugiai vartoti kartu su silpnais ir (arba) vidutinio stiprumo CYP2D6 ir (arba) CYP3A4 inhibitoriais, turint omenyje tikėtiną antraeilių metabolinių reakcijų sekų efektyvumo kintamumą. Tai reiškia, kad atsargumo sumetimais dėl saugumo pacientai negalėtų tuo pat metu vartoti daug kitų vaistų.

Taigi, iloperidonas turi stiprų aritmogeninį potencialą, kuris tampa akivaizdus, įvertinus visus turimus neklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenis (įskaitant išsamaus QTc intervalo tyrimo duomenis, visus klinikinius tyrimus, taip pat klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai užregistruotus su širdies veikla susijusius ir (arba) staigios nepaaiškinamos mirties atvejus).

Atsižvelgiant į sudėtingą priežastinių ryšių grandinę, siejančią iloperidono vartojimą su tokiais reiškiniais, kaip verpstinė skilvelių tachikardija, įskaitant nežinomus ir atsitiktinius elementus ir elementus, kurių kintamumo neįmanoma numatyti, manoma, kad pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakaktų nustatyti rizikai klinikinėje praktikoje sumažinti. Pavyzdžiui, buvo pasiūlyta atlikti elektrokardiogramą apytikriai apskaičiuotu Tmax momentu, tačiau faktinio Tmax momento gali nepavykti nustatyti dėl vidinių ar išorinių veiksnių, todėl QTcF intervalo pailgėjimas gali būti netinkamai įvertintas.

Be to, abejojama, ar dėl praktinių priežasčių (pvz., dėl tinkamos kvalifikacijos kardiologų trūkumo) visomis klinikinės praktikos aplinkybėmis pavyktų tinkamai įgyvendinti visą priemonių rinkinį; apie tai *ad hoc* grupės posėdžio metu užsiminė ir ekspertai.

Iloperidonas siejamas su ekstrapiramidiniais reiškiniais, bet jie nėra dažni. Visų pirma, atliekant pateiktus aktyviai kontroliuojamus tyrimus, iloperidonu gydomiems pacientams akatizija pasireiškė rečiau nei pacientams, kurie buvo gydomi palyginamaisiais vaistais su veikliąja medžiaga, t. y. antipsichoziniais vaistais, kurių polinkis sukelti akatiziją vartojant tirtas dozes yra pripažįstamas.

Kaip minėta kalbant apie veiksmingumo palyginimą, pareiškėjo pasiūlytas netiesioginis poveikio akatizijos išsivystymui palyginimas neatitinka sisteminių peržiūrų metodologinių standartų (pvz., išsami paieškos strategija, skaidrūs ir atkartojami įtraukimo kriterijai), todėl tokiu palyginimu pagrįstų išvadų patikimumas yra nedidelis.

Iloperidonas taip pat siejamas su kliniškai reikšmingu kūno svorio padidėjimu.

Taigi, iloperidono saugumą patvirtinančių duomenų nepakanka.

Pagrindas nesuteikti registracijos pažymėjimo

Kadangi

- atsižvelgiant į visus turimus neklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenis (įskaitant išsamaus QTc intervalo tyrimo duomenis, visus klinikinius tyrimus ir klinikinių tyrimų metu bei po vaistinio preparato pateikimo rinkai užregistruotus su širdies veikla susijusius ir (arba) staigos nepaaiškinamos mirties atvejus), iloperidonas turi didelį ir nuo suvartotos dozės priklausomą aritmogeninį potencialą. Laikomasi nuomonės, kad pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakaktų šiuo konkrečiu atveju nustatyti rizikai sumažinti. Taigi, iloperidono saugumą patvirtinančių duomenų nepakanka;
- iloperidono veiksmingumas taip pat yra nedidelis. Be to, nustatyta, kad šis vaistas pradeda veikti vėliau, o tai yra itin didelį rūpestį keliantis klausimas gydant pacientus, kuriems pasireiškia staigus šizofrenijos paūmėjimas. Dėl šios priežasties ir atsižvelgiant į bendras iloperidono saugumo ir veiksmingumo charakteristikas, negalima nustatyti pacientų populiacijos, kurioje gydymo šiuo vaistu nauda būtų didesnė už pagrindinius rūpestį keliančius saugumo klausimus;

remiantis tuo, kas išdėstyta pirmiau, laikomasi nuomonės, kad iloperidono naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

CHMP laikosi nuomonės, kad, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 12 straipsniu, pirmiau minėto vaistinio preparato saugumą patvirtinantys duomenys netinkami arba jų nepakanka.

Todėl CHMP rekomendavo nesuteikti Fanaptum registracijos pažymėjimo.