

I pielikums

Eiropas Zāļu aģentūras sniegtie zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums

Eiropas Zāļu aģentūras sniegtie zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums

Fanaptum zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

- **Kvalitāte**

Šo zāļu kvalitāte tiek uzskatīta par pieņemamu, ja tās tiek lietotas saskaņā ar noteikumiem zāļu aprakstā (ZA). Ir izpētīti fizioloģiskie un bioloģiskie aspekti, kas attiecas uz vienmērīgu zāļu klīnisko iedarbību, un tie tiek apmierinoši kontrolēti.

- **Pirmsklīniskie dati**

Iloperidons un metabolīts P88 uzrāda salīdzinoši augstu afinitāti pret hERG kanālu (IC₅₀ 12,4 un 24,1 ng/ml). Tas nozīmē, ka iloperidons var izraisīt QT intervāla pagarināšanos. Darbības potenciāla pagarināšanās tika novērota suņu sirds kambara Purkinjē šķiedrās, kas apstiprina iloperidona proaritmogēno potenciālu. *In vivo* pētījumos ar suņiem netika novērota QT intervāla pagarināšanās. Taču šķiet, ka pētījumos ar suņiem zāļu ietekme ir mazāka nekā klīniskajos apstākļos, tāpēc netiek uzskatīts, ka QT intervāla pagarināšanās neesamība *in vivo* pētījumos ar suņiem atsvērtu paustās bažas saistībā ar *in vitro* pētījumiem.

Iloperidona aritmogenitātes mehānisms ir saistīts ar šo zāļu spēju selektīvi inhibēt sirds kālija kanālus, tādējādi aizkavējot repolarizāciju, kā novērots ar raksturīgā darbības potenciāla pagarināšanos suņu sirds kambara Purkinjē šķiedrās. Iloperidonam ar ārstniecisku koncentrāciju plazmā nav nozīmīgas afinitātes pret sirds nātrija un/vai kalcija kanāliem. Līdz ar to nav pieejami mehānismi, kas, iespējams, varētu mazināt iloperidona izteikto proaritmogēno potenciālu.

Vispārējie pirmsklīniskie farmakoloģiskie dati par drošumu norāda uz QT intervāla pagarināšanās risku (hERG blokāde, APD pagarināšanās suņu Purkinjē šķiedrās).

- **Efektivitāte**

Fanaptum īstermiņa efektivitāte pacientiem ar akūtām šizofrēnijas epizodēm galvenokārt tika raksturota piecos ar placebo kontrolētos pētījumos. Trijos no tiem — B202, 3000 un 3005 — netika pierādīts šo zāļu pārākums pār placebo saskaņā ar iepriekš noteiktajiem primārajiem mērķparametriem un analīzes plāniem, un divos pētījumos — 3004 un 3101 — tika izpildīti iepriekš noteiktie kritēriji, kas pierāda pārākumu pār placebo. Taču pētījumā 3004 bija iekļauti arī pacienti ar šizoafektīviem traucējumiem, un šizofrēnijas apakšgrupā efektivitāte netika pierādīta. Līdz ar to pētījums 3101 bija vienīgais pozitīvais īstermiņa pētījums, kas veikts tikai ar šizofrēnijas pacientiem. Šajā pētījumā iloperidona 24 mg devas nodrošinātais PANSS samazinājums 4. nedēļā statistiski nozīmīgi atšķīrās no placebo, bet iedarbības apmērs bija mērens — tika panākts samazinājums par apmēram 5 punktiem pēc PANNS-T skalas, salīdzinot ar placebo.

Efektivitāte dienas devām, kas mazākas par 24 mg, nav tikusi pietiekami raksturota. Vienā pētījumā (3004) efektīvas šķita tik zemas devas kā 4–8 mg dienā, un dažos pētījumos līdzīgu pārākumu pār placebo uzrādīja tādas devas kā 12 mg dienā (3000), 10–16 mg dienā (3004) vai 12–16 mg dienā (3005). Taču, vērtējot atsevišķas devas, netika veiktas korekcijas, lai ņemtu vērā to daudzveidību. Tāpēc 12 mg dienas devai nevarēja pārliecinoši noteikt efektivitāti. Iesniegtajās FK-FD analīzēs bija būtisks trūkums, proti, placebo grupā iekļautajiem pacientiem tika piešķirta nulles vērtība, kas ietekmēja analīzes rezultātus. Kopumā nebija pārliecinoša pamatojuma apgalvojumiem par devas un atbildes reakcijas attiecību devām, kas zemākas par 24 mg dienā (devu, kas tika lietota pētījumā 3101).

Pētījumos tika izmantotas šādas aktīvas salīdzināmās zāles: pētījumā 3000 — haloperidols, pētījumos 3004 un 3005 — risperidons un pētījumā 3101 — ziprazidons. Lai gan salīdzinošā efektivitāte nebija šo pētījumu primārais mērķis, *Fanaptum* efektivitātes apmērs šķita līdzīgs kā ziprazidonam, bet negatīvs

salīdzinājumā ar haloperidolu un risperidonu. Pieteikuma iesniedzējs argumentēja, ka šķietamo atšķirību starp *Fanaptum* un risperidonu daļēji varētu būt izraisījis tas, ka pētījumu priekšlaicīgi pārtrauca lielāks skaits pacientu no *Fanaptum* grupas, jo titrēšanas laikā šīs zāles nebija pietiekami efektīvas. Taču *post-hoc* analizēs, kas tika iesniegtas šī argumenta pamatošanai, novērtēja pacientus, kas bija ārstējušies vismaz 2 nedēļas, un tā bija cita populācija nekā sākotnēji ārstēšanai nozīmētā. Turklāt risperidons joprojām bija saistīts ar skaitliski pārāku aplēsto efektivitāti — pat pacientiem, kuri tika ārstēti ilgāk par 2 nedēļām.

Salīdzinot ar citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, *Fanaptum* ir vēlīns iedarbības sākums. Vairākas pieejas, kas izmantotas dažādām datu kopām, pamato viedokli, ka pilnīga *Fanaptum* efektivitāte netiek sasniegta agrāk par 3. nedēļu. Piemēram, zīmīgi, ka pētījumā 3101, kur pilnīga efektivitāte salīdzinājumā ar placebo atbilda samazinājumam par 5 punktiem pēc PANSS-T skalas, 1. nedēļā starpība bija jau 2,4 ziprazidona grupā, bet tikai 0,1 *Fanaptum* grupā. Līdzīgi arī 2. nedēļā ziprazidona grupā starpība bija 4,2, proti, tika panākta gandrīz pilnīga efektivitāte, bet *Fanaptum* grupā starpība joprojām bija tikai 2,8. Vēlīnā darbības sākšanās tiek uzskatīta par būtisku trūkumu.

Nepārtrauktā ilgtermiņa efektivitāte pēc stāvokļa stabilizēšanas ar *Fanaptum* tika pētīta un pierādīta pētījumā 2301, kur pacientiem, kuri turpināja lietot *Fanaptum*, bija nozīmīgi zemāks recidīvu vai gaidāmo recidīvu skaits nekā pacientiem, kuriem terapiju mainīja uz placebo. Taču, tā kā randomizētajā terapijas atcelšanas pētījumā saskaņā ar tā plānojumu ir jāiekļauj tikai pacienti ar atbildes reakciju, proti, pētāmā populācija ir paplašināta, efektivitātes apmēru var noteikt tikai no īstermiņa pētījumiem. Papildu dati tika uzrādīti no atklātā pētījuma US01, kur tika salīdzināti divi veidi pārejai no citas terapijas uz *Fanaptum* — pakāpeniski (divu nedēļu laikā) vai uzreiz. Taču šajā pētījumā, kuram bija atklāts plānojums un nebija grupas ar randomizēti iedalītiem pacientiem, kuri saņemtu citas zāles (nevis *Fanaptum*) vai placebo, nebija paredzēts noteikt efektivitāti pacientiem, kuriem viena terapija tiek aizstāta ar citu.

Pieteikuma iesniedzēja ierosinātais netiešais efektivitātes salīdzinājums neatbilst sistemātisko pārskatu metodoloģijas standartiem (piemēram, par visaptverošu meklēšanas stratēģiju, pārskatāmiem un replicējamiem iekļaušanas kritērijiem), un tas ierobežo izdarāmo secinājumu uzticamību.

Kopumā iloperidonam ir mērena efektivitāte. Turklāt šīm zālēm ir vēlīns iedarbības sākums, kas rada būtiskas bažas saistībā ar akūtu šizofrēnijas saasinājumu ārstēšanu.

- **Drošums**

Iloperidona galvenā drošuma problēma ir tā, ka šīs zāles pagarina QTc intervālu un pēc tam var radīt aritmijas un pēkšņas nāves risku.

Iloperidonam ir augsta afinitāte pret hERG kanāliem, un tas izraisa no zāļu ietekmes atkarīgu QTc intervāla pagarināšanos. Detalizētā QTc pētījumā (pētījums CILO522A2328) QTcF intervāla vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz stabilam stāvoklim ar Tmaks. vērtību bija apmēram 9 msek. grupās, kas lietoja iloperidona 8 mg un 12 mg devu divreiz dienā, un 15,4 msek. grupā, kas saņēma iloperidona 24 mg devu vienreiz dienā, salīdzinot ar 1,3 msek. grupā, kas saņēma kvetiapīnu (negatīvā kontrole).

Pārskatot detalizētā QTc pētījuma rezultātus, tika secināts, ka no 94 pacientiem, kuri lietoja kādu no dažādām iloperidona devām bez vielmaiņas inhibīcijas sekundārajā QTc populācijā, 43 un 2 pacientiem QTcF intervāls pagarinājās par attiecīgi 30 un 60 msek.

Klīniskās izpētes programmā 4,5 % pacientu, kuri tika ārstēti ar iloperidonu, neatkarīgi no tā devas (4–24 mg dienā) intervāls kādā brīdī pagarinājās par vairāk nekā 60 msek.

Klīniskajos pētījumos bija 6 pēkšņas nāves gadījumi vai nāves gadījumi kardioloģisku nevēlamu blakusparādību dēļ. Tā kā iloperidonu lietoja 4423 pacienti, tas atbilst 0,14 % no visiem ārstētajiem pacientiem. Ir pieejams ļoti maz detalizētas informācijas par pēcreģistrācijas periodu. Bija 33 nāves

gadījumi, no kuriem 3 no šiem pacientiem nomira miegā, 6 gadījumos pacientiem pēkšņi iestājās nāve, un 6 gadījumos nāvi izraisīja kardioloģiski notikumi. Vismaz vienā letālajā gadījumā pacientam pirms nāves varētu būt bijusi ventrikulārā aritmija un *Torsades de Pointes* tipa kambaru tahikardija. Turklāt literatūras avotos ir vismaz viens ziņojums par aritmiju. Diemžēl nav zināms, kāds CYP2D6 genotips bija pacientiem, kuri nomira klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas periodā.

Turklāt, tā kā iloperidona metabolisms lielā mērā ir atkarīgs no CYP3A4 un CYP2D6, tas rada pastiprinātas zāļu ietekmes potenciālu zāļu mijiedarbības un ģenētisko polimorfismu dēļ. Atzīstot saikni starp QTc intervāla pagarināšanos (un ar to saistītajiem riskiem) un zāļu ietekmi, pieteikuma iesniedzējs ierosināja atkārtoti izvērtēt kontrindikāciju pacientiem ar vāju CYP2D6 metabolismu vai ar nezināmu CYP2D6 metabolisma stāvokli, kā arī lietošanu vienlaikus ar zālēm, kas ir zināmas kā spēcīgi CYP2D6 vai CYP3A4 inhibitori.

Tomēr iloperidona metabolisms joprojām raisa bažas saistībā ar šo zāļu radīto risku, kas atkarīgs no to ietekmes. Pašlaik nav zināms, vai iloperidonu var droši lietot kopā ar vājiem un/vai vidēji spēcīgiem CYP2D6 un/vai CYP3A4 inhibitoriem, jo var mainīties mazo metabolisma ceļu efektivitāte. Tas nozīmē, ka, ievērojot piesardzīgu pieeju, pacientus nevar vienlaikus droši ārstēt ar daudzām citām zālēm.

Jāsecina, ka iloperidonam ir būtisks aritmogēnais potenciāls, kas kļūst skaidrs, apkopojot visus pieejamos pirmsklīniskos un klīniskos datus (tostarp detalizēto QTc pētījumu, vispārējo klīnisko programmu, kā arī ar kardioloģiskiem notikumiem saistītos / pēkšņas neizskaidrojamas nāves gadījumus klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā).

Nemot vērā sarežģīto cēloņsakarību ķēdi starp iloperidona ietekmi uz tādiem notikumiem kā *Torsade de Pointes* tipa kambaru tahikardija, tostarp nezināmos un stohastiskos elementus un elementus ar neprognozējamu mainīgumu, tiek uzskatīts, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi pienācīgi neatrisinātu identificēto risku klīniskajā praksē. Piemēram, izpildot ierosinājumu veikt EKG ar aprēķināto Tmaks. vērtību, iekšēju vai ārēju faktoru dēļ varētu netikt noteikta faktiskā Tmaks. vērtība un tādējādi QTcF intervāla pagarināšanās tiktu nepilnvērtīgi novērtēta.

Turklāt ir apšaubāms, vai būtu iespējams visos klīniskajos apstākļos pareizi ieviest visus pasākumus praktisku apsvērumu dēļ (piemēram, atbilstoši apmācītu kardiologu pieejamības dēļ), kā norādīja arī eksperti *ad hoc* sanāksmē.

Iloperidons ir saistīts ar ekstrapiramidālu iedarbību, bet mērenā pakāpē. Proti, ir ziņots, ka iesniegtajos ar aktīvu terapiju kontrolētos klīniskajos pētījumos ar iloperidonu ārstētajiem pacientiem akatīzija bija zemākā līmenī nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar aktīvām salīdzināmajām zālēm, kad salīdzināmās zāles bija antipsihotiski līdzekļi ar zināmu noslieci izraisīt akatīziju pētītajās devās.

Kā jau tika minēts saistībā ar efektivitāti, pieteikuma iesniedzēja ierosinātais netiešais salīdzinājums attiecībā uz akatīziju neatbilst sistemātisko pārskatu metodoloģijas standartiem (piemēram, par visaptverošu meklēšanas stratēģiju, pārskatāmiem un replicējamiem iekļaušanas kritērijiem), un tas ierobežo izdarāmo secinājumu uzticamību.

Iloperidons bija saistīts arī ar klīniski nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos.

Kopumā iloperidona drošums nav ticis pietiekami pierādīts.

Atteikuma pamatojums

Tā kā:

- Nemot vērā visus pieejamos pirmsklīniskos un klīniskos datus (tostarp detalizēto QTc pētījumu, vispārējo klīnisko programmu, kā arī ar kardioloģiskiem notikumiem saistītos / pēkšņas neizskaidrojamas nāves gadījumus klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā),

iloperidonam piemīt būtisks un no zāļu ietekmes atkarīgs aritmogēnais potenciāls. Netiek uzskatīts, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi atbilstoši risinātu identificēto risku šajā konkrētajā gadījumā. Tāpēc iloperidona drošums nav ticis pietiekami pierādīts.

- Turklāt iloperidonam ir mērena efektivitāte. Turklāt šīm zālēm ir vēlīns iedarbības sākums, kas rada būtiskas bažas saistībā ar akūtu šizofrēnijas saasinājumu ārstēšanu. Tāpēc, ņemot vērā iloperidona vispārējo drošuma un efektivitātes profilu, nevar noteikt, kurai pacientu populācijai šo zāļu sniegtais ieguvums atsvērtu būtiskās bažas par to drošumu.

Pamatojoties uz to, iloperidona ieguvumu un riska attiecība ir uzskatāma par negatīvu.

CHMP uzskata, ka saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 12. pantu iepriekš minēto zāļu drošums nav atbilstoši vai pietiekami pierādīts.

Tādēļ CHMP ieteica atteikt *Fanaptum* reģistrācijas apliecības izsniegšanu.