

2017. gada 10. novembris
EMA/729957/2017
EMA/H/C/004149

Jautājumi un atbildes

Fanaptum (iloperidons) reģistrācijas apliecības atteikums Atkārtotas pārskatīšanas iznākums

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) 2017. gada 20. jūlijā pieņēma negatīvu atzinumu, iesakot atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu zālēm *Fanaptum*, kas paredzētas šizofrēnijas ārstēšanai. Uzņēmums, kas iesniedza reģistrācijas apliecības pieteikumu, ir *Vanda Pharmaceuticals Ltd*.

Uzņēmums pieprasīja sākotnējā atzinuma atkārtotu pārskatīšanu. Pēc šīs prasības pamatojuma izvērtēšanas CHMP atkārtoti pārskatīja atzinumu un 2017. gada 9. novembrī apstiprināja atteikumu izsniegt reģistrācijas apliecību.

Kas ir *Fanaptum*?

Fanaptum ir zāles, kas satur aktīvo vielu iloperidonu. Bija paredzēts, ka tās būs pieejamas tablešu veidā.

Kādam nolūkam bija paredzēts lietot *Fanaptum*?

Fanaptum bija paredzēts lietot šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem. Šizofrēnija ir garīga slimība, kurai ir vairāki simptomi, tostarp domāšanas un runas traucējumi, halucinācijas (neesošu lietu dzirdēšana vai redzēšana), aizdomīgums un murgi (maldīgas iedomas).

Kā *Fanaptum* darbojas?

Fanaptum aktīvā viela iloperidons ir antipsihotisks līdzeklis. Tā darbības mehānisms nav skaidrs, bet uzskata, ka tas piesaistās noteiktiem neiromediatoru receptoriem (mērķiem) uz galvas smadzeņu nervu šūnu virsmas. Neiromediatoru ir vielas, kas ļauj blakus esošajām nervu šūnām savā starpā sazināties. Uzskata, ka iloperidons bloķē neiromediatoru dopamīna un 5-hidroksitriptamīna (ko dēvē arī par serotonīnu) receptorus, kas ir iesaistīti šizofrēnijas norisē. Paredzams, ka, bloķējot šos receptorus, iloperidons normalizēs galvas smadzeņu darbību un mazinās slimības simptomus.

Kādus dokumentus uzņēmums iesniedza pieteikuma pamatošanai?

Uzņēmums iesniedza rezultātus no 2 pamatpētījumiem, kuri ilga 4 un 26 nedēļas. Īstermiņa pētījumā, kurā piedalījās 567 pacienti, *Fanaptum* tika salīdzinātas ar šizofrēnijas ārstēšanai paredzētām zālēm ziprazidonu un ar placebo (fiktīvu ārstēšanu). Šajā pētījumā galvenais efektivitātes kritērijs bija pacientu simptomu pārmaiņas pēc 4 nedēļām, vērtējot ar šizofrēnijas standartskalu. Ilgtermiņa pētījumā, kurā piedalījās 193 pacienti, *Fanaptum* tika salīdzinātas ar placebo. Tika mērīts laiks, līdz pacientam atgriezās simptomi (pirmais recidīvs).

Kādas bija CHMP galvenās bažas, kuru dēļ tika pieņemts atteikums?

Sākotnējā ieteikuma sagatavošanas laikā CHMP uzskatīja, ka *Fanaptum* iedarbīgums pētījumos bija nenozīmīgs. CHMP arī norādīja, ka šīs zāles sāk iedarboties pēc 2 līdz 3 nedēļu ilgas ārstēšanas, kas rada bažas, ja jāārstē pacienti ar pēkšņām (akūtām) šizofrēnijas epizodēm.

Drošuma ziņā CHMP bija bažas par šo zāļu ietekmi uz sirdi: *Fanaptum* izraisa QT intervāla pagarināšanos — maina sirds elektrisko aktivitāti, kas var izraisīt dzīvībai bīstamas sirdsdarbības ritma anomālijas. Komiteja šo risku uzskatīja par nozīmīgu, lai gan uzņēmums bija ieteicis pasākumus šāda riska mazināšanai.

Visbeidzot, CHMP radīja bažas tas, ka *Fanaptum* organismā sašķel aknu enzīmi, kuru aktivitāte noteiktiem pacientiem un konkrētu citu zāļu lietošanas gadījumā ir pazemināta. Līdz ar to dažiem pacientiem asinīs var būt paaugstināta *Fanaptum* koncentrācija, kas savukārt var palielināt QT intervāla pagarināšanās risku.

Atkārtotās pārskatīšanas laikā CHMP vēlreiz izskatīja uzņēmuma iesniegtos datus un uzņēmuma priekšlikumu ieviest vairākus jaunus pasākumus QT intervāla pagarināšanās apturēšanai. Šajos pasākumos bija ietverta ierobežota lietošana pacientiem, kuriem terapija ar citu antipsihotisku līdzekli neiedarbojās vai vairs nebija panesama, un lietošanas aizliegums pacientiem, kuru organisms nevar efektīvi noārdīt šīs zāles vai kuri lieto konkrētas citas zāles.

Tomēr CHMP joprojām pauda bažas par QT pagarināšanās risku un uzskatīja, ka ierosinātie pasākumi pietiekami neatrisinās šo risku klīniskajā praksē. Turklāt Komiteja vēl arvien pauda bažas par *Fanaptum* nenozīmīgu iedarbīgumu un par to aizkavēto iedarbības raksturu.

Tādēļ CHMP uzskatīja, ka *Fanaptum* ieguvums nepārsniedz šo zāļu radīto risku, un ieteica neizsniegt šo zāļu reģistrācijas apliecību.

Kādas sekas šis atteikums rada pacientiem, kuri piedalās klīniskajos pētījumos?

Uzņēmums informēja CHMP, ka pašlaik ES netiek veikti klīniskie pētījumi ar *Fanaptum*.