

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal rifjut ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea
għall-Mediċini**

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal rifjut ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Fanaptum

- **Kwalità**

Il-kwalità ta' dan il-prodott hija kkunsidrata aċċettabbli meta jintuża skont il-kundizzjonijiet definiti fl-SmPC. L-aspetti fiżikokimiċi u bijoloġiċi rilevanti għall-prestazzjoni klinika uniformi tal-prodott ġew investigati u huma kkontrollati b'mod sodisfaċenti.

- **Mhux klinika**

Iloperidone u l-metabolit P88 juri affinità relattivament għolja għall-kanal hERG (IC50 ta' 12.4 u 24.1 ng/mL). Dan jindika li Iloperidone jista' jikkawża titwil tal-QT. Giet osservata azzjoni ta' titwil potenzjali fil-fibri Purkinje tal-klieb ventrikulari, li tikkonferma l-potenzjal proaritmogeniku ta' Iloperidone. Ma ġie osservat l-ebda titwil tal-QT fi studji in vivo fuq il-klieb. Madankollu, l-esponiment fl-istudji fuq il-klieb jidher li huwa aktar baxx fl-ambjent kliniku, u għalhekk in-nuqqas ta' kwalunkwe titwil tal-QT fl-istudji in vivo fuq il-klieb mhuwix ikkunsidrat li jtaffi t-tħassib li tqajjem abbażi tal-istudji in vitro.

L-aritmogeniċità ta' Iloperidone hija mekkanistikament relatata mal-inibizzjoni selettiva tiegħu ta' kanali tal-potassju kardijaċi li twassal għal polarizzazzjoni mill-ġdid imdewma li tidher fl-azzjoni karatteristika ta' titwil potenzjali fil-fibri Purkinje tal-klieb ventrikulari. Iloperidone għandu nuqqas ta' affinità sinifikanti għas-sodju kardjaku u/jew kanali kardijaċi b'koncentrazzjonijiet fil-plażma terapewtiċi. Għalhekk, il-mekkanizmi li jistgħu potenzjalment jimmitigaw il-potenzjali proaritmogeniku prominenti ta' iloperidone mhumiex preżenti.

Id-dejta dwar is-sigurtà farmakoloġika mhux klinika globali tindika riskju ta' titwil tal-QT (ibblukkar ta' hERG, titwil ta' APD fil-fibri Purkinje tal-klieb ventrikulari).

- **Effikaċja**

L-effikaċja f'perjodu qasir ta' Fanaptum f'pazjenti b'episodju akut ta' skizofrenja giet ikkaratterizzata prinċipalment f'fames studji kkontrollati bi placebo. Minn dawn, tlieta – B202, 3000, u 3005 – naqsu milli juru superjorità fuq il-placebo skont l-end-points primarji speċifikati minn qabel u l-pjanijiet ta' analiżi tagħhom, u tnejn – 3004 u 3101 – issodisfaw il-kriterji speċifikati minn qabel tagħhom għal superjorità fuq il-placebo. Madankollu, Studju 3004 inkluda wkoll pazjenti b'disturbi skizoaffettiv u l-effikaċja ma ntweritx fis-sottogrupp ta' skizofrenja. Għalhekk, Studju 3101 kien l-uniku studju f'perjodu qasir pożittiv li esklussivament sar f'pazjenti bi skizofrenja. F'dan l-istudju, it-tnaqqis fil-PANSS b'Iloperidone 24 mg kien differenti b'mod statistikament sinifikanti mill-placebo f'Gimgha 4 iżda d-daqs tal-effett kien modest bi tnaqqis ta' madwar 5 punti fuq l-iskala PANNS-T meta mqabbel mal-placebo.

L-effikaċja ta' doži ta' kuljum inqas minn 24 mg ma gietx ikkaratterizzata biżżejjed. Doži baxxi daqs 4-8 mg/jum dehru li kienu effettivi fi studju wiehed (3004), u f'xi studji, doži ta' 12 mg/jum (3000), 10-16 mg/jum (3004) jew 12-16 mg/jum (3005), bl-istess mod urew superjorità fuq il-placebo. Madankollu, ma saret l-ebda korrezzjoni għall-multipliċità meta ġew evalwati doži individwali. Għalhekk, l-effikaċja ma gietx determinata b'mod konvinċenti għad-doża ta' 12 mg/jum. Analizijiet PK-PD ippreżentati kellhom nuqqas fundamentali minhabba li l-pazjenti fuq il-placebo ġew inkluzi b'valur assenjat ta' żero – li halla impatt fuq ir-riżultati tal-analiżi. Bħala konklużjoni, ma kien hemm l-ebda appoġġ robust għal dikjarazzjonijiet li jikkonċernaw relazzjoni bejn id-doża u r-rispons taht 24 mg/jum (id-doża użata fl-istudju 3101).

Ġie inkluz komparatur attiv fi studju 3000 (Haloperidol), 3004 u 3005 (Risperidone), u 3101 (Ziprasidone). Għalkemm l-effikaċja komparattiva ma kinitx l-oġettiv primarju ta' dawk l-istudji, id-daqs

tal-effett ta' Fanaptum deher li kien simili għal ta' Ziprasidone iżda tqabbel b'mod negattiv ma' Haloperidol u Risperidone. L-Applikant argumenta li d-differenza apparenti bejn Fanaptum u risperidone tista' tkun parzjalment minhabba numru akbar ta' pazjenti fuq Fanaptum li jwaqqfu l-kura kmieni minhabba nuqqas ta' effikaċja waqt it-titrazzjoni. Madankollu, analiżijiet post-hoc ipprezentati f'appoġġ ta' dan l-argument ġew ibbażati fuq pazjenti li temmew tal-inqas ġimagħtejn ta' kura, li hija popolazzjoni differenti minn dik oriġinarjament assenjata għall-kura. Barra minn hekk, risperidone xorta kien assoċjat ma' stima ta' effett numerikament superjuri - anki għal pazjenti kkurati għal >ġimagħtejn.

Meta mqabbel ma' antipsikotiċi oħra, Fanaptum għandu bidu ta' azzjoni tard. Diversi approċċi għal settijiet tad-data varji jappoġġjaw il-kuncett li ma tinkisibx effikaċja shiħa ta' Fanaptum qabel Ġimgħa 3. Pereżempju, fi Studju 3101 fejn l-effett shiħ vs placebo jikkorrispondu għal tnaqqis ta' 5 punti ta' PANSS-T, huwa notevoli li d-differenza f'Ġimgħa 1 kienet diġà 2.4 għal ziprasidone, waqt li din kienet 0.1 għal Fanaptum. B'mod simili, f'Ġimgħa 2 din kienet 4.2 għal ziprasidone, jiġifieri kważi effikaċja shiħa, waqt li d-differenza kienet għadha biss 2.8 għal Fanaptum. Bidu ta' azzjoni tard huwa kkunsidrat bħala nuqqas konsiderevoli.

Fi Studju 2301, giet studjata u muriġa effikaċja fit-tul kontinwa wara l-istabilizzazzjoni b'Fanaptum, li fih il-pazjenti li komplew fuq Fanaptum kellhom rata konsiderevolment aktar baxxa ta' rikaduti jew rikaduti imminenti meta mqabbla ma' pazjenti li qalbu għall-placebo. Madankollu, peress li mit-tfassil tiegħu, l-istudju dwar it-twaqqif randomizzat għandu jinkludi dawk li rrispondew biss jiġifieri, il-popolazzjoni tiżdied, id-daqs tal-effett jista' jiġi derivat biss mill-istudji f'perjodu qasir. Giet ipprovduta dejta addizzjonali mill-Istudju open-label US01 li jkabbel żewġ modi kif wiehed jaqleb għal Fanaptum minn kura oħra, gradwalment (fuq perjodu ta' ġimagħtejn) jew b'mod immedjat. Madankollu, dan l-istudju - bi tfassil open-label u b'nuqqas ta' grupp ta' pazjenti randomizzati għal kura oħra barra Fanaptum jew il-placebo - ma tfassalx biex jiddetermina l-effikaċja f'pazjenti li jaqilbu minn kura oħra.

It-tqabbil indirett għall-effikaċja propost mill-Applikant ma jissodisfax l-istandards metodoloġiċi ta' reviżjonijiet sistematiċi (pereżempju, strateġija ta' tfittxija komprensiva, kriterji ta' inkluzjoni trasparenti u replikabbli), u dan jillimita l-affidabbiltà tal-konkluzjonijiet li jistgħu jinsiltu minnu.

Bħala konkluzjoni, Iloperidone għandu effikaċja modesta. Barra minn hekk, dan wera bidu ta' azzjoni mdewwem, li huwa tħassib sinifikanti fil-kura ta' aggravament akut ta' skizofrenja.

- **Sigurtà**

Il-kwistjoni ewlenija tas-sigurtà b'Iloperidone hija li dan jikkawża titwil tal-QTc b'riskji sussegwenti ta' aritmija u mewt f'daqqa.

Iloperidone għandu affinità għolja għall-kanali ta' hERG u jikkawża titwil tal-QTc dipendenti fuq l-esponiment. Fl-istudju fil-fond dwar il-QTc (Studju C1LO522A2328), il-bidla medja fil-QTcF mil-linja bażi għal stat fiss b'Tmax kienet madwar 9 msec fil-gruppi ta' 8 mg u 12 mg BID u kienet 15.4 msec fil-grupp li rċieva Iloperidone 24 mg q.d. meta mqabbel ma' 1.3 msec fil-grupp li rċieva quetiapine (kontroll negattiv).

Fir-reviżjoni tar-riżultati tal-istudju fil-fond dwar il-QTc, minn 94 pazjent esposti għal Iloperidone b'dożi differenti mingħajr inibizzjoni metabolika fil-popolazzjoni tal-QTc Sekondarja 43 u 2 pazjenti rispettivament żviluppaw titwil tal-QTcF ta' aktar minn 30 u 60 msec.

Fil-programm ta' prova klinika, 4.5 % tal-pazjenti kkurati b'iloperidone irrISPettivament mid-doża (4-24 mg/jum) kellhom zieda ta' aktar minn 60 msec f'xi punt fiż-żmien.

Kien hemm 6 każijiet ta' mwiet f'daqqa jew imwiet minhabba AE kardijaku fil-provi kliniċi. Peress li 4423 pazjent ġew esposti għal Iloperidone, dan jammonta għal 0.14 % tal-pazjenti kkurati. Hemm vera ftit informazzjoni dettaljata disponibbli mill-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Kien hemm 33 mewta li

minnhom 3 pazjenti mietu waqt l-irqad, 6 mietu f'daqqa, u 6 każijiet kienu ta' origini kardijaka. Tal-inqas każ fatali wiehed jaf ġie ppreċedut minn aritmija ventrikulari u Torsades de Pointes. Barra minn hekk, kien hemm tal-inqas rapport tal-każijiet tal-letteratura wiehed ta' aritmija. Sfortunatament, il-ġenotip CYP2D6 ma kienx magħruf fil-pazjenti li mietu waqt l-istudji kliniċi jew wara t-tqegħid fis-suq.

Barra minn hekk, peress li l-metaboliżmu ta' iloperidone jiddependi ħafna fuq CYP3A4 u CYP2D6, dan joħloq il-potenzjal ta' esponiment akbar għall-mediċina bħala konsegwenza ta' interazzjonijiet mediċinali u polimorfiżmi ġenetiċi. Filwaqt li rrikonoxxa r-relazzjoni bejn it-titwil tal-QTc (u r-riskji marbuta) u l-esponiment, l-Applikant ippropona għal din l-eżaminazzjoni mill-ġdid kontraindikazzjoni f'metabolizzaturi batuti ta' CYP2D6 jew f'dawk il-pazjenti bi status ta' metabolizzatur CYP2D6 mhux magħruf, u għal użu konkomitanti ma' mediċini li huma inibituri qawwija magħrufa ta' CYP2D6 jew CYP3A4.

Madankollu, il-metaboliżmu ta' Iloperidone xorta huwa ta' thassib fir-rigward tar-riskji tiegħu dipendenti fuq l-esponiment. Attwalment mhuwiex magħruf jekk Iloperidone jistax jingħata b'mod sigur ma' inibituri dgħajfa u/jew moderati ta' CYP2D6 u/jew CYP3A4 minħabba l-varjabbiltà probabbli tal-effiċjenza ta' passaġġi metabolici minuri. Dan ifisser li, minn approċċ ta' prekawżjoni, il-pazjenti ma setgħux jiġu kkurati b'mod sigur u b'mod konkomitanti b'numru kbir ta' mediċini oħra.

Bħala konklużjoni, Iloperidone għandu potenzjal aritmoġeniku sostanzjali, li jsir ovvju jekk tiġi kkunsidrata d-dejta mhux klinika u klinika disponibbli kollha (inkluż l-istudju fil-fond dwar il-QTc, il-programm kliniku globali u anki l-każijiet ta' mewt mhux spjegata assoċjata mal-qalb/f'daqqa fil-provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq).

Fid-dawl tal-katina kawżali kumplessa li torbot l-esponiment għal Iloperidone ma' avvenimenti bħal Torsade de Pointes, inklużi elementi mhux magħrufa u stokastiċi u elementi soġġetti għal varjabbiltà mhux prevvista, jiġi kkunsidrat li l-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju proposti ma jindirizzawx b'mod adegwat ir-riskju identifikat fil-prattika klinika. Pereżempju, il-proposta li jsiru ECGs bit-Tmax stmata jistgħu jitilfu t-Tmax attwali minħabba fatturi intrinsiċi jew estrinsiċi, li jwassal għal sottovalutazzjoni tat-titwil tal-QTcF.

Barra minn hekk, hemm dubju dwar jekk l-implimentazzjoni korretta tas-sett ta' miżuri komplet tkunx affidabbli fl-ambjenti kliniċi kollha minħabba raġunijiet prattiċi (pereżempju d-disponibbiltà ta' kardjologi mħarrġa b'mod xierqa), kif ukoll imsemmi mill-Esperti fil-laqgħa ad-hoc.

Iloperidone huwa assoċjat ma' fatturi ekstrapiramidali, iżda għal grad modest. B'mod partikolari, l-Akatizija giet irrappurtata f'rati aktar baxxi f'pazjenti kkurati b'Iloperidone milli f'pazjenti kkurati bil-komparaturi attivi fil-provi kkontrollati b'mod attiv ippreżentati, fejn il-komparaturi kienu antipsikotiċi bi grad mhux irrikonoxxut ta' propensità li jikkawżaw l-Akatizija bid-dożi studjati.

Kif imsemmi għal dak relatat mal-Effikaċja, it-tqabbil indirett għall-Akatizija propost mill-Applikant ma jissodisfax l-istandards metodologiċi ta' reviżjonijiet sistematiki (pereżempju, strateġija ta' tfittxija komprensiva, kriterji ta' inklużjoni trasparenti u replikabbli), u dan jillimita l-affidabbiltà tal-konklużjonijiet li jistgħu jinsiltu minnu.

Iloperidone huwa assoċjat ma' żieda fil-piż tal-ġisem klinikament sinifikanti.

Fil-qosor, is-sigurtà ta' Iloperidone ma ntwerietx biżżejjed.

Raġunijiet għal rifjut

Billi

- Meta tiġi kkunsidrata d-dejta mhux klinika u klinika disponibbli kollha (inkluż l-istudju fil-fond dwar il-QTc, il-programm kliniku globali u l-każijiet ta' mewt mhux spjegata assoċjata mal-qalb/f'daqqa fil-provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq), Iloperidone għandu potenzjal aritmoġeniku

sostanzjali u dipendenti fuq l-esponiment. Mhuwiex ikkunsidrat li l-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju proposti jindirizzaw b'mod xieraq ir-riskju identifikat f'dan il-każ speċifiku. Għalhekk, is-sigurtà ta' Iloperidone ma ntwerietx biżżejjed.

- Barra minn hekk, Iloperidone għandu effikaċja modesta. Barra minn hekk, dan wera bidu ta' azzjoni mdewwem, li huwa tħassib sinifikanti fil-kura ta' aggravament akut ta' skizofrenja. Għalhekk, meta jiġi kkunsidrat il-profil tas-sigurtà u tal-effikaċja globali ta' Iloperidone, ma tistax tiġi identifikata popolazzjoni tal-pazjenti fejn il-benefiċċju tal-kura jiġi kkunsidrat ikbar mit-tħassib maġġuri dwar is-sigurtà.

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, il-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju ta' Iloperidone huwa kkunsidrat negattiv.

Is-CHMP huwa tal-fehma li skont l-Artikolu 12 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, is-sigurtà tal-prodott mediċinali msemmi hawn fuq ma ntwerietx kif xieraq jew biżżejjed.

Għalhekk, is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Fanaptum.