

Bijlage I

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de weigering, opgesteld door het
Europees Geneesmiddelenbureau**

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de weigering, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Fanaptum

- **Kwaliteit**

De kwaliteit van dit middel wordt aanvaardbaar geacht wanneer het wordt gebruikt overeenkomstig de in de samenvatting van de productkenmerken gestelde voorwaarden. De fysisch-chemische en biologische aspecten die relevant zijn voor een onveranderlijke klinische werking van het middel, zijn onderzocht en worden afdoende beheerst.

- **Niet-klinisch**

Iloperidon en de metaboliet P88 vertonen betrekkelijk hoge affiniteit voor het hERG-kanaal (IC₅₀ van 12,4 en 24,1 ng/ml). Dit wijst erop dat iloperidon QT-verlenging kan veroorzaken. Er werd actiepotentiaalverlenging waargenomen bij ventriculaire purkinje-vezels bij honden, wat het pro-aritmogene potentieel van iloperidon bevestigt. In de *in-vivostudies* bij honden werd geen QT-verlenging waargenomen. De blootstelling in de studies bij honden bleek echter lager te zijn dan in de klinische setting en het ontbreken van QT-verlenging in de *in-vivostudies* bij honden wordt derhalve niet geacht de bezorgdheid naar aanleiding van de *in-vitrostudies* weg te nemen.

De aritmogeniciteit van iloperidon staat mechanistisch in verband met de selectieve remming van cardiale kaliumkanalen door het middel, die leidt tot vertraagde repolarisatie. Dit wordt waargenomen in de karakteristieke actiepotentiaalverlengingen in ventriculaire purkinje-vezels bij honden. Iloperidon heeft bij therapeutische plasmaconcentraties geen significante affiniteit voor cardiale natrium- en/of calciumkanalen. Er zijn derhalve geen mechanismen aanwezig die het prominente pro-aritmogene potentieel van iloperidon mogelijk kunnen beperken.

Het geheel aan niet-klinische veiligheidsfarmacologische gegevens wijst op een risico op QT-verlenging (hERG-blokkade, APD-verlenging in purkinje-vezels bij honden).

- **Werkzaamheid**

De werkzaamheid van Fanaptum op korte termijn bij patiënten met een acute episode van schizofrenie werd voornamelijk gekarakteriseerd in vijf placebogecontroleerde onderzoeken. In drie van deze onderzoeken – B202, 3000 en 3005 – werd op basis van de vooraf gespecificeerde primaire eindpunten en analyseplannen geen superioriteit aangetoond ten opzichte van placebo; bij twee onderzoeken – 3004 en 3101 – werden de vooraf gespecificeerde criteria voor superioriteit ten opzichte van placebo gehaald. In onderzoek 3004 waren echter ook patiënten met schizoaffectieve stoornissen opgenomen en in de subgroep met schizofrenie werd geen werkzaamheid aangetoond. Onderzoek 3101 was dus het enige positieve kortlopende onderzoek dat uitsluitend bij schizofreniepatiënten werd uitgevoerd. In dit onderzoek verschilde de PANSS-daling bij gebruik van iloperidon 24 mg in week 4 statistisch significant van die bij placebo, maar de omvang van het effect was bescheiden met een daling van ongeveer 5 punten op de PANSS-T-schaal ten opzichte van placebo.

De werkzaamheid van dagelijkse doses lager dan 24 mg werd onvoldoende gekarakteriseerd. In één onderzoek (3004) bleken doses van slechts 4-8 mg/dag werkzaam en in enkele onderzoeken bleken doses van 12 mg/dag (3000), 10-16 mg/dag (3004) of 12-16 mg/dag (3005) ook superieur te zijn aan placebo. Bij de beoordeling van de afzonderlijke doses werd echter geen correctie uitgevoerd voor multipliciteit. De werkzaamheid van de dosis van 12 mg/dag werd dus niet overtuigend aangetoond. De ingediende PK-PD-analyses waren fundamenteel ondeugdelijk in de zin dat in de placebogroep patiënten waren opgenomen aan wie een waarde van nul was toegekend – wat van invloed is op de resultaten van de analyse. Concluderend wordt gesteld dat er geen robuuste ondersteuning was voor uitspraken over

een dosis-responsrelatie bij doses lager dan 24 mg/dag (de in onderzoek 3101 gebruikte dosis).

In de onderzoeken 3000 (haloperidol), 3004 en 3005 (risperidon) en 3101 (ziprasidon) was een actieve comparator opgenomen. Hoewel de vergelijkende werkzaamheid niet het primaire doel van deze onderzoeken was, bleek de omvang van het effect van Fanaptum vergelijkbaar te zijn met die van ziprasidon maar kleiner dan die van haloperidol en risperidon. De aanvrager stelde dat het waargenomen verschil tussen Fanaptum en risperidon deels het gevolg kon zijn van het feit dat van de patiënten die Fanaptum kregen toegediend een groter aantal de behandeling tijdens de titratie vroegtijdig stopzette vanwege gebrek aan werkzaamheid. Post-hocanalyses die ter ondersteuning van dit argument werden verstrekt waren echter gebaseerd op patiënten die ten minste twee weken van de behandeling voltooiden, wat een andere populatie is dan de populatie waaraan de behandeling oorspronkelijk werd toegewezen. Verder werd risperidon nog steeds in verband gebracht met een numeriek superieure schatting van het effect - zelfs voor patiënten die meer dan twee weken werden behandeld.

Ten opzichte van andere antipsychotica heeft Fanaptum een traag intredende werking. Verschillende benaderingen van diverse datasets ondersteunen het idee dat de volledige werkzaamheid van Fanaptum pas in week 3 wordt bereikt. In onderzoek 3101, bijvoorbeeld, waarin de volledige werkzaamheid ten opzichte van placebo overeen zou komen met een verlaging van 5 PANSS-T-punten, valt op dat het verschil in week 1 bij ziprasidon al 2,4 was, terwijl het voor Fanaptum 0,1 was. In week 2 was het verschil 4,2 voor ziprasidon, d.w.z. bijna volledige werkzaamheid, terwijl het verschil voor Fanaptum slechts 2,8 was. Een traag intredende werking wordt als een aanzienlijk nadeel beschouwd.

De voortdurende, langdurige werkzaamheid na stabilisatie bij gebruik van Fanaptum werd onderzocht en aangetoond in onderzoek 2301, waarin patiënten die Fanaptum bleven gebruiken een significant lager aantal recidieven of dreigende recidieven hadden dan patiënten die op placebo werden overgezet. Aangezien het gerandomiseerde onttrekkingsonderzoek zo is opgezet dat alleen de responders hoeven te worden opgenomen, wat wil zeggen dat de populatie wordt verrijkt, kan de omvang van het effect echter alleen worden afgeleid van de kortlopende onderzoeken. Er werden aanvullende gegevens verstrekt van open-labelonderzoek US01 waarin twee manieren om van een andere behandeling over te schakelen op Fanaptum, d.w.z. geleidelijk (over een periode van twee weken) of onmiddellijk, werden vergeleken. Dit onderzoek – met een open-labelopzet en zonder een groep patiënten die werden gerandomiseerd voor een behandeling met een ander middel dan Fanaptum of voor placebo – was niet opgezet om de werkzaamheid vast te stellen bij patiënten die van een andere behandeling overschakelen.

De door de aanvrager voorgestelde indirecte vergelijking van de werkzaamheid voldoet niet aan de methodologische normen voor systematische beoordelingen (bijvoorbeeld een uitgebreide zoekstrategie, transparante en repliceerbare inclusiecriteria) en dit gaat ten koste van de betrouwbaarheid van de conclusies die eruit kunnen worden getrokken.

Concluderend wordt gesteld dat iloperidon een bescheiden werkzaamheid heeft. Daarnaast bleek er sprake te zijn van een vertraagd intredende werking, wat een significant punt van zorg is bij de behandeling van acute exacerbatie van schizofrenie.

- **Veiligheid**

Het voornaamste veiligheidsprobleem in verband met iloperidon is dat het QTc-verlenging veroorzaakt met de daaropvolgende risico's op aritmie en plotseling overlijden.

Iloperidon heeft een hoge affiniteit met de hERG-kanalen en veroorzaakt blootstellingsafhankelijke QTc-verlenging. In het grondige QTc-onderzoek (onderzoek C10522A2328) was de gemiddelde verandering in QTcF vanaf baseline tot steady-state bij Tmax ongeveer 9 msec in de groepen die 8 mg en 12 mg iloperidon BID kregen toegediend en 15,4 msec in de groep die 24 mg q.d. kreeg toegediend ten opzichte van 1,3 msec in de groep die quetiapine kreeg toegediend (negatieve controle).

Bij de beoordeling van het grondige QTc-onderzoek trad in de secundaire QTc-populatie bij 43 en 2 van de 94 patiënten die werden blootgesteld aan verschillende doses iloperidon zonder metabole remming QTcF-verlenging op van respectievelijk meer dan 30 en 60 msec.

In het klinische onderzoeksprogramma trad bij 4,5% van de patiënten die werden behandeld met iloperidon (ongeacht de dosis, 4-24 mg/dag) op een gegeven moment een verhoging op van meer dan 60 msec.

Er waren in de klinische onderzoeken zes gevallen van plotseling overlijden of overlijden als gevolg van cardiale bijwerkingen. Aangezien 4 423 patiënten aan iloperidon werden blootgesteld, gaat het om 0,14% van alle behandelde patiënten. Er is heel weinig gedetailleerde informatie beschikbaar afkomstig van onderzoek na het in de handel brengen van het middel. Er was sprake van 33 sterfgevallen waaronder 3 sterfgevallen tijdens de slaap, 6 plotselinge sterfgevallen en 6 sterfgevallen met een cardiale oorsprong. Ten minste één sterfgeval werd mogelijk voorafgegaan door ventriculaire aritmie en Torsades de Pointes. Daarnaast wordt in de literatuur ten minste één geval van aritmie gemeld. Helaas was het CYP2D6-genotype van de patiënten die tijdens de klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van het middel overleden niet bekend.

Aangezien het metabolisme van iloperidon sterk afhankelijk is van CYP3A4 en CYP2D6, ontstaat bovendien het potentiële risico op verhoogde blootstelling aan het geneesmiddel als gevolg van interacties tussen geneesmiddelen en genetische polymorfismen. De aanvrager erkende de relatie tussen QTc-verlenging (en de daarmee in verband staande risico's) en blootstelling en stelde in het kader van dit heronderzoek een contra-indicatie voor voor trage CYP2D6-metaboliseerders of voor patiënten met een onbekende CYP2D6-metabolismestatus alsook voor gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat het sterke CYP2D6- of CYP3A4-remmers zijn.

Het metabolisme van iloperidon is echter nog steeds een punt van zorg in verband met de blootstellingsafhankelijke risico's ervan. Het is op dit moment onbekend of iloperidon veilig kan worden toegediend in combinatie met zwakke en/of matige CYP2D6- en/of CYP3A4-remmers gezien de te verwachten variabiliteit van de efficiëntie van kleinere metabole routes. Dit betekent dat patiënten vanuit een voorzorgsbenadering niet op veilige wijze gelijktijdig met een groot aantal andere geneesmiddelen zouden kunnen worden behandeld.

Concluderend wordt gesteld dat iloperidon een aanzienlijk aritmogeen potentieel heeft, wat duidelijk wordt als alle beschikbare niet-klinische en klinische gegevens (waaronder het grondige QTc-onderzoek, het totale klinisch programma en ook de gevallen van cardiaal-gerelateerd /plotseling onverklaard overlijden in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen van het middel) in aanmerking worden genomen.

Gelet op de complexe causale keten waardoor de blootstelling aan iloperidon in verband wordt gebracht met voorvallen zoals Torsade de Pointes, waaronder onbekende en stochastische elementen en elementen met een onvoorspelbare variabiliteit, wordt geoordeeld dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen in verband met het vastgestelde risico in de klinische praktijk niet toereikend zouden zijn. In het geval van het voorstel om ECG's uit te voeren bij de geschatte Tmax bestaat bijvoorbeeld de kans dat de werkelijke Tmax als gevolg van intrinsieke of extrinsieke factoren wordt gemist, waardoor de QTcF-verlenging wordt onderschat.

Daarnaast is het om praktische redenen twijfelachtig of de juiste uitvoering van de volledige reeks maatregelen (bijvoorbeeld de beschikbaarheid van voldoende opgeleide cardiologen) in alle klinische settings haalbaar zou zijn, zoals de ad-hocgroep van deskundigen ook aangaf.

Iloperidon wordt in verband gebracht met extrapiramidale effecten, zij het in bescheiden mate. In de overgelegde actief-gecontroleerde onderzoeken werden bij patiënten die met iloperidon werden

behandeld met name minder gevallen van acathisie gemeld dan bij patiënten die werden behandeld met de werkzame vergelijkingsmiddelen, d.w.z. antipsychotica waarvan bekend is dat ze in de onderzochte doses vaak acathisie veroorzaken.

Zoals vermeld in verband met de werkzaamheid, voldoet de door de aanvrager voorgestelde indirecte vergelijking voor acathisie niet aan de methodologische normen voor systematische beoordelingen (bijvoorbeeld een uitgebreide zoekstrategie, transparante en replicerbare inclusiecriteria) en dit gaat ten koste van de betrouwbaarheid van de conclusies die eruit kunnen worden getrokken.

Iloperidon wordt ook in verband gebracht met een klinisch significante toename van lichaamsgewicht.

Samengevat kan worden gesteld dat de veiligheid van iloperidon niet voldoende is aangetoond.

Redenen voor de weigering

Overwegende hetgeen volgt:

- Alle beschikbare niet-klinische en klinische gegevens (waaronder het grondige QTc-onderzoek, het volledige klinische programma en de gevallen van cardiaal-gerelateerd/plotseling onverklaard overlijden in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen van het middel) in aanmerking nemend, heeft iloperidon een aanzienlijk en blootstellingsafhankelijk aritmogeen potentieel. Er wordt geoordeeld dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen in verband met het vastgestelde risico in dit specifieke geval niet passend zouden zijn. De veiligheid van iloperidon is derhalve niet voldoende aangetoond.
- Verder heeft iloperidon een bescheiden werkzaamheid. Daarnaast bleek er sprake te zijn van een vertraagd intredende werking, wat een significant punt van zorg is bij de behandeling van acute exacerbatie van schizofrenie. Rekening houdend met het algehele veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van iloperidon kan derhalve geen patiëntenpopulatie worden aangewezen waarvoor het voordeel van de behandeling geacht wordt groter te zijn dan de ernstige veiligheidsrisico's.

Op grond van het bovenstaande wordt de baten-risicoverhouding van iloperidon negatief geacht.

Het CHMP is van mening dat krachtens artikel 12 van Verordening (EG) nr. 726/2004 de veiligheid van het bovengenoemde geneesmiddel niet correct of niet voldoende is aangetoond.

Het CHMP heeft daarom geadviseerd om het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen van Fanaptum te weigeren.