

10 november 2017
EMA/729957/2017
EMA/H/C/004149

Vragen en antwoorden

Weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Fanaptum (iloperidon)

Uitkomst van heroverweging

Op 20 juli 2017 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Fanaptum, bedoeld voor de behandeling van schizofrenie. De firma die de aanvraag indiende is Vanda Pharmaceuticals Ltd.

De firma heeft een verzoek gedaan tot heroverweging van het oorspronkelijke advies. Na de redenen voor dit verzoek te hebben overwogen, onderzocht het CHMP het advies opnieuw en bevestigde het op 9 november 2017 de weigering van de handelsvergunning.

Wat is Fanaptum?

Fanaptum is een geneesmiddel dat de werkzame stof iloperidon bevat. Het zou verkrijgbaar zijn in de vorm van tabletten.

Voor welke behandeling was Fanaptum bedoeld?

Fanaptum zou worden gebruikt voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen. Schizofrenie is een geestesziekte met symptomen als verwarde gedachten en spraak, hallucinaties (dingen zien of horen die er niet zijn), achterdocht en wanen (overtuigingen gebaseerd op onjuiste waarneming).

Hoe werkt Fanaptum?

De werkzame stof in Fanaptum, iloperidon, is een antipsychotisch geneesmiddel. Hoe het geneesmiddel werkt is niet duidelijk, maar men denkt dat het zich hecht aan bepaalde receptoren voor neurotransmitters op zenuwcellen in de hersenen. Neurotransmitters zijn stoffen die ervoor zorgen dat zenuwcellen met omliggende cellen kunnen communiceren. Men denkt dat iloperidon de receptoren voor de neurotransmitters dopamine en 5-hydroxytryptamine (ook wel serotonine genoemd), die een rol spelen bij schizofrenie, blokkeert. Verwacht wordt dat iloperidon er door deze receptoren te

blokkeren voor zorgt dat de activiteit van de hersenen wordt genormaliseerd en dat de symptomen van de ziekte afnemen.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De firma presenteerde de resultaten van 2 hoofdonderzoeken die respectievelijk 4 en 26 weken duurden. In het kortlopende onderzoek onder 567 patiënten werd Fanaptum vergeleken met het geneesmiddel tegen schizofrenie ziprasidon en met placebo (een schijnbehandeling). De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid in dit onderzoek was de verandering van de symptomen van de patiënten na vier weken, gemeten op een standaardschaal voor schizofrenie. In het langlopende onderzoek onder 193 patiënten werd Fanaptum vergeleken met placebo. In dit onderzoek werd de tijd gemeten totdat de symptomen van de patiënt terugkwamen (eerste recidief).

Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen?

Op het moment van de initiële aanbeveling was het CHMP van mening dat de werkzaamheid van Fanaptum in de onderzoeken bescheiden was. Het CHMP merkte ook op dat het geneesmiddel na twee tot drie weken behandeling effect begint te krijgen, wat een punt van zorg is bij de behandeling van plotselinge (acute) episodes van schizofrenie.

Wat de veiligheid betreft maakte het CHMP zich zorgen over de effecten van het geneesmiddel op het hart: Fanaptum veroorzaakt QT-verlenging, een verandering in de elektrische activiteit van het hart, wat een levensbedreigende afwijking van het hartritme kan veroorzaken. Het CHMP was van oordeel dat dit risico significant was ondanks de door de firma voorgestelde maatregelen om dit risico tot een minimum te beperken.

Tot slot was het CHMP bezorgd dat Fanaptum in het lichaam wordt afgebroken door leverenzymen waarvan de activiteit bij bepaalde patiënten en door bepaalde andere geneesmiddelen wordt verminderd. Daardoor kunnen sommige patiënten verhoogde concentraties Fanaptum in hun bloed hebben, wat het risico op QT-verlenging verhoogt.

Tijdens de heroverweging bekeek het CHMP opnieuw de gegevens die de firma had ingediend en het voorstel van de firma om verscheidene nieuwe maatregelen in te voeren met als doel het risico van QT-verlenging onder controle te houden. Voorbeelden van deze maatregelen zijn het beperken van het gebruik tot patiënten bij wie de behandeling met antipsychotische geneesmiddelen niet aansloeg of door wie deze niet werden verdragen, en het verbieden van het gebruik door patiënten die het geneesmiddel niet effectief kunnen afbreken of die bepaalde andere geneesmiddelen gebruiken.

Het CHMP was echter nog steeds bezorgd over het risico van QT-verlenging en vond dat de voorgestelde maatregelen het risico in de klinische praktijk niet voldoende zouden aanpakken. Het Comité was ook nog steeds bezorgd over de bescheiden werkzaamheid van Fanaptum en de vertraagde werking.

Derhalve concludeerde het CHMP dat de voordelen van Fanaptum niet groter waren dan de risico's ervan en handhaafde het zijn eerdere aanbeveling om de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel te weigeren.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er momenteel in de EU geen klinische proeven met Fanaptum lopen.