

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela Agência
Europeia de Medicamentos**

Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Resumo da avaliação científica do Fanaptum

- **Qualidade**

A qualidade deste medicamento é considerada aceitável quando utilizado de acordo com as condições definidas no RCM. Foram investigados os aspetos físico-químicos e biológicos pertinentes para um desempenho clínico uniforme do medicamento, tendo-se verificado que estes são controlados de forma satisfatória.

- **Dados não clínicos**

A iloperidona e o metabolito P88 apresentam uma afinidade relativamente elevada pelo canal hERG (CI50 de 12,4 e 24,1 ng/ml). Isto indica que a iloperidona pode causar prolongamento do intervalo QT. Foi observado o prolongamento do potencial de ação em fibras de Purkinje ventriculares de cães, confirmando o potencial pró-arritmogénico da iloperidona. Não foi observado prolongamento do intervalo QT nos estudos *in vivo* realizados com cães. No entanto, a exposição nos estudos com cães parece ser menor do que no ambiente clínico e, por isso, não se considera que a ausência de qualquer prolongamento do intervalo QT nos estudos *in vivo* realizados com cães atenua as preocupações levantadas com base nos estudos *in vitro*.

A arritmogenicidade da iloperidona está mecanicamente relacionada com a sua inibição seletiva dos canais de potássio cardíacos, levando a uma repolarização retardada que se observa nos prolongamentos do potencial de ação característicos nas fibras de Purkinje ventriculares dos cães. A iloperidona não possui qualquer afinidade significativa pelos canais de sódio e/ou de cálcio cardíacos em concentrações plasmáticas terapêuticas. Deste modo, não estão presentes mecanismos que poderiam potencialmente atenuar o potencial pró-arritmogénico proeminente da iloperidona.

Os dados gerais não clínicos de farmacologia de segurança apontam para um risco de prolongamento do intervalo QT (bloqueio de hERG, prolongamento da duração do potencial de ação nas fibras de Purkinje dos cães).

- **Eficácia**

A eficácia a curto prazo do Fanaptum em doentes com um episódio agudo de esquizofrenia foi principalmente caracterizada em cinco estudos controlados por placebo. Destes estudos, três – B202, 3000 e 3005 – não demonstraram superioridade em relação ao placebo de acordo com os seus parâmetros de avaliação primários e planos de análise pré-especificados, e dois – 3004 e 3101 – cumpriram os seus critérios pré-especificados de superioridade em relação ao placebo. No entanto, o estudo 3004 também incluiu doentes com transtorno esquizoafetivo e a eficácia não foi demonstrada no subgrupo de esquizofrenia. Assim, o estudo 3101 foi o único estudo positivo a curto prazo realizado exclusivamente em doentes com esquizofrenia. Neste estudo, a redução da PANSS com iloperidona 24 mg diferiu de forma estatisticamente significativa do placebo na 4.^a semana, porém, a magnitude do efeito foi modesta, com uma redução de aproximadamente 5 pontos na escala PANNS-T em comparação com o placebo.

A eficácia de doses diárias inferiores a 24 mg foi caracterizada de forma insuficiente. Doses de 4-8 mg/dia demonstraram ser eficazes num estudo (3004) e, em alguns estudos, doses de 12 mg/dia (3000), 10-16 mg/dia (3004) ou 12-16 mg/dia (3005) também demonstraram superioridade em relação ao placebo. Contudo, não foi realizada nenhuma correção de multiplicidade ao avaliar doses individuais. Deste modo, a eficácia não foi estabelecida de forma convincente para uma dose de 12 mg/dia. As análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas apresentadas foram marcadas por irregularidades na

medida em que os doentes a receber placebo foram incluídos com um valor atribuído de zero, o que afetou os resultados da análise. Em conclusão, não houve uma base de sustentação sólida para as declarações relativas à relação dose-resposta abaixo de 24 mg/dia (a dose utilizada no estudo 3101).

Foi incluído um comparador ativo nos estudos 3000 (haloperidol), 3004 e 3005 (risperidona), e 3101 (ziprasidona). Embora a eficácia comparativa não fosse o objetivo primário desses estudos, a magnitude do efeito do Fanaptum demonstrou ser semelhante à da ziprasidona, mas obteve um resultado negativo em comparação com o haloperidol e a risperidona. O requerente argumentou que a diferença aparente entre o Fanaptum e a risperidona poderia dever-se parcialmente a um maior número de doentes medicados com Fanaptum que interromperam precocemente o tratamento devido à falta de eficácia durante a titulação. No entanto, as análises *post-hoc* apresentadas para sustentar este argumento basearam-se em doentes que completaram pelo menos 2 semanas de tratamento, constituindo uma população diferente da originalmente atribuída ao tratamento. Para além disso, a risperidona foi ainda associada a uma estimativa de efeito numericamente superior – mesmo nos doentes tratados durante mais de 2 semanas.

Em comparação com outros antipsicóticos, o Fanaptum tem um início de ação retardado. Várias abordagens a vários conjuntos de dados sustentam a ideia de que a eficácia total do Fanaptum não é alcançada antes da 3.^a semana. Por exemplo, no estudo 3101, em que o efeito total vs placebo corresponderia a uma redução de 5 pontos na escala PANSS-T, é notável que a diferença na 1.^a semana já fosse de 2,4 para a ziprasidona, enquanto para o Fanaptum era de 0,1. Da mesma forma, na 2.^a semana era de 4,2 para a ziprasidona, ou seja, eficácia quase total, enquanto a diferença ainda era de apenas 2,8 para o Fanaptum. O início de ação retardado é considerado uma desvantagem considerável.

A eficácia continuada a longo prazo após a estabilização com Fanaptum foi estudada e demonstrada no estudo 2301, no qual os doentes que continuaram a ser medicados com Fanaptum apresentaram uma taxa significativamente mais baixa de recidivas ou recidivas iminentes em comparação com doentes que mudaram para placebo. No entanto, uma vez que o estudo de retirada (*withdrawal study*) aleatorizado tem de incluir, por predefinição, apenas os doentes que respondem ao tratamento, ou seja, a população é enriquecida, a magnitude do efeito só pode ser derivada dos estudos a curto prazo. Foram fornecidos dados adicionais do estudo aberto US01, que comparou duas formas de efetuar a transição de outro tratamento para o tratamento com Fanaptum: de modo gradual (ao longo de duas semanas) ou imediato. Contudo, este estudo – com um desenho aberto e falta de um grupo de doentes aleatorizados para um tratamento diferente do Fanaptum ou para placebo – não foi concebido para determinar a eficácia em doentes que efetuaram a transição de outro tratamento.

A comparação indireta de eficácia proposta pelo requerente não cumpre os padrões metodológicos de revisões sistemáticas (por exemplo, estratégia de investigação abrangente, critérios de inclusão transparentes e replicáveis), o que limita a fiabilidade das conclusões passíveis de serem retiradas.

Em conclusão, a iloperidona tem uma eficácia modesta. Além disso, demonstrou um início de ação retardado, o que constitui uma preocupação significativa no tratamento da exacerbação aguda da esquizofrenia.

- **Segurança**

A principal preocupação de segurança com a iloperidona é que esta causa o prolongamento do intervalo QTc, com os riscos subsequentes de arritmia e morte súbita.

A iloperidona possui uma elevada afinidade pelos canais hERG e provoca o prolongamento do intervalo QTc dependente da exposição. No estudo exaustivo do intervalo QTc (estudo CIL0522A2328), a alteração média no intervalo QTcF da linha de base para o estado estacionário em T_{max} foi de

aproximadamente 9 ms nos grupos BID de 8 mg e 12 mg, e de 15,4 ms no grupo que recebeu iloperidona 24 mg QD em comparação com 1,3 ms no grupo que recebeu quetiapina (controle negativo).

Ao analisar os resultados do estudo exaustivo do intervalo QTc, dos 94 doentes expostos a iloperidona em diferentes doses sem inibição metabólica na população QTc secundário, 43 e 2 doentes, respetivamente, desenvolveram um prolongamento do intervalo QTcF superior a 30 e 60 ms.

No programa de ensaios clínicos, 4,5% dos doentes tratados com iloperidona, independentemente da dose (4-24 mg/dia), apresentaram um aumento de mais de 60 ms a dada altura.

Foram registados 6 casos de morte súbita ou morte devido a um evento adverso cardíaco nos ensaios clínicos. Dado que 4423 doentes foram expostos a iloperidona, isto representa 0,14% de todos os doentes tratados. Encontram-se disponíveis muito poucas informações detalhadas sobre o período de pós-comercialização. Foram registadas 33 mortes, das quais 3 ocorreram durante o sono, 6 foram casos de morte súbita e 6 de origem cardíaca. Pelo menos um caso fatal poderia ter sido precedido de arritmia ventricular e *torsades de pointes*. Além disso, há pelo menos um relato de caso documentado de arritmia. Infelizmente, o genótipo CYP2D6 não era conhecido nos doentes que morreram durante os estudos clínicos ou a pós-comercialização.

Ademais, como o metabolismo da iloperidona depende bastante do CYP3A4 e do CYP2D6, isto cria o potencial de maior exposição ao medicamento como consequência de interações medicamentosas e polimorfismos genéticos. Reconhecendo a relação entre o prolongamento do intervalo QTc (e riscos associados) e a exposição, o requerente propôs para esta reavaliação uma contraindicação relativa aos metabolizadores fracos do CYP2D6 ou aos doentes com um estado desconhecido do metabolizador do CYP2D6, bem como ao uso concomitante de medicamentos conhecidos como fortes inibidores do CYP2D6 ou do CYP3A4.

No entanto, o metabolismo da iloperidona ainda é motivo de preocupação no que concerne aos seus riscos dependentes da exposição. Atualmente, desconhece-se se a iloperidona pode ser administrada de forma segura com inibidores fracos e/ou moderados do CYP2D6 e/ou do CYP3A4, dada a provável variabilidade da eficiência das vias metabólicas menores. Isto significa que, adotando uma abordagem de precaução, os doentes não poderiam ser tratados concomitantemente de forma segura com uma grande quantidade de outros medicamentos.

Em conclusão, a iloperidona apresenta um potencial arritmogénico substancial, o qual se torna óbvio se todos os dados clínicos e não clínicos disponíveis (incluindo o estudo exaustivo do intervalo QTc, o programa clínico geral e também os casos de morte de causa cardíaca/morte súbita inexplicável nos ensaios clínicos e no período de pós-comercialização) forem tidos em consideração.

Tendo em conta a cadeia causal complexa que associa a exposição à iloperidona a eventos como a *torsade de pointes*, incluindo elementos desconhecidos e estocásticos e elementos sujeitos a uma variabilidade imprevisível, considera-se que as medidas de minimização de risco propostas não abordariam adequadamente na prática clínica o risco identificado. Por exemplo, a proposta de realizar ECG no $T_{\max}$ estimado poderia falhar o $T_{\max}$ real devido a fatores intrínsecos ou extrínsecos, levando à subestimação do prolongamento do intervalo QTcF.

Para além disso, é questionável se a correta implementação do conjunto completo de medidas seria exequível em todos os ambientes clínicos por motivos práticos (por exemplo, a disponibilidade de cardiologistas com formação adequada), tal como também foi referido pelos peritos na reunião *ad-hoc*.

A iloperidona está associada a efeitos extrapiramidais, mas num grau modesto. Em particular, foi relatada acatisia em taxas mais baixas em doentes tratados com iloperidona do que em doentes tratados com os comparadores ativos nos ensaios controlados com comparadores ativos apresentados, nos quais

os comparadores eram antipsicóticos com um grau reconhecido de propensão para causar acatisia nas doses estudadas.

Em consonância com o que foi referido no ponto relativo à eficácia, a comparação indireta em relação à acatisia proposta pelo requerente não cumpre os padrões metodológicos de revisões sistemáticas (por exemplo, estratégia de investigação abrangente, critérios de inclusão transparentes e replicáveis), o que limita a fiabilidade das conclusões passíveis de serem retiradas.

A iloperidona também está associada a um aumento do peso corporal clinicamente significativo.

Em suma, a segurança da iloperidona não foi demonstrada de forma suficiente.

Fundamentos para a recusa

Considerando o seguinte:

- Considerando todos os dados clínicos e não clínicos disponíveis (incluindo o estudo exaustivo do intervalo QTc, o programa clínico geral e os casos de morte de causa cardíaca/morte súbita inexplicável nos ensaios clínicos e no período de pós-comercialização), a iloperidona apresenta um potencial arritmogénico substancial e dependente da exposição. Não se considera que as medidas de minimização de risco propostas abordem adequadamente o risco identificado neste caso específico. Por conseguinte, a segurança da iloperidona não foi demonstrada de forma suficiente.
- Ademais, a iloperidona tem uma eficácia modesta. Além disso, demonstrou um início de ação retardado, o que constitui uma preocupação significativa no tratamento da exacerbação aguda da esquizofrenia. Deste modo, e tendo em consideração o perfil global de segurança e eficácia da iloperidona, não é possível identificar uma população de doentes em que se considere que o benefício do tratamento ultrapassa as principais preocupações em matéria de segurança.

Com base no que precede, a relação risco-benefício da iloperidona é considerada negativa.

O CHMP considera, nos termos do artigo 12.º do Regulamento (CE) n. 726/2004, que a segurança do medicamento supramencionado não está demonstrada de forma adequada ou suficiente.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado para o Fanaptum.