

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru refuz prezentate de Agenția Europeană pentru
Medicamente**

Concluzii științifice și motive pentru refuz prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Rezumat general al evaluării științifice pentru Fanaptum

- **Calitate**

Calitatea acestui medicament este considerată acceptabilă în cazul utilizării în conformitate cu condițiile definite în RCP. Aspectele fizico-chimice și biologice relevante pentru performanța uniformă a produsului în context clinic au fost investigate și sunt controlate în mod satisfăcător.

- **Aspecte non-clinice**

Iloperidona și metabolitul P88 prezintă o afinitate relativ ridicată pentru canalul hERG (IC₅₀ de 12,4 și 24,1 ng/ml). Aceasta indică faptul că iloperidona poate provoca prelungirea intervalului QT. Prolungirea posibilă a acțiunii a fost observată la fibrele ventriculare Purkinje la câine, confirmând potențialul proaritmogen al iloperidonei. În studiile in vivo pe câini nu a fost observată prelungirea intervalului QT. Cu toate acestea, expunerea din cadrul studiilor pe câini pare să fie mai mică decât cea din context clinic, așadar nu se consideră că absența unei prelungiri a intervalului QT în studiile in vivo pe câini elimină preocupările generate de studiile in vitro.

Aritmogenicitatea iloperidonei se asociază în mod mecanic cu inhibarea selectivă exercitată de aceasta asupra canalelor cardiace de potasiu, conducând la repolarizarea întârziată observată în fibrele ventriculare Purkinje la câine, caracteristice pentru prelungirile posibile ale acțiunii. În concentrații plasmatice terapeutice, iloperidona nu prezintă nicio afinitate semnificativă pentru canalele cardiace de sodiu și/sau calciu. Astfel, mecanismele care ar putea reduce potențialul puternic proaritmogen al iloperidonei nu sunt prezente.

Datele globale farmacologice privind evaluarea siguranței non-clinice indică un risc de prelungire a intervalului QT (blocajul hERG, prelungirea ADP în fibrele Purkinje la câine).

- **Eficacitate**

Eficacitatea pe termen scurt a Fanaptum, în cazul pacienților cu un episod acut de schizofrenie, a fost caracterizată în principal prin cinci studii clinice controlate cu placebo. Dintre acestea, trei – B202, 3000 și 3005 – nu au reușit să demonstreze superioritatea față de placebo, conform criteriilor de evaluare primare prespecificate și planului de analiză, iar două – 3004 și 3101 – au corespuns criteriilor prespecificate privind superioritatea față de placebo. Cu toate acestea, studiul 3004 a inclus și pacienți cu tulburare schizo-afectivă, iar eficacitatea nu a fost demonstrată în subgrupul cu schizofrenie. Așadar, studiul 3101 a fost singurul studiu pozitiv pe termen scurt efectuat exclusiv pe pacienți cu schizofrenie. În acest studiu, reducerea PANSS cu iloperidonă 24 mg a diferit în mod semnificativ din punct de vedere statistic față de placebo în săptămâna 4, dar amplitudinea efectului a fost modestă, cu o reducere de aproximativ 5 puncte pe scala PANNS-T, față de placebo.

Eficacitatea dozelor zilnice mai mici de 24 mg a fost insuficient caracterizată. Dozele mici de 4-8 mg/zi au părut eficiente într-un studiu (3004), iar în alte studii, dozele de 12 mg/zi (3000), 10-16 mg/zi (3004) sau 12-16 mg/zi (3005) au demonstrat de asemenea superioritate față de placebo. Cu toate acestea, la evaluarea dozelor individuale, nu a fost efectuată nicio corecție de multiplicitate. Din acest motiv, eficacitatea nu a fost stabilită în mod convingător pentru doza de 12 mg/zi. Analizele farmacocinetice-farmacodinamice prezentate au fost în mod fundamental defectuoase, în sensul că pacienții în placebo au fost incluși cu o valoare atribuită zero - ceea ce a afectat rezultatele analizei. În concluzie, nu a existat o susținere solidă a afirmațiilor referitoare la relația doză-răspuns sub 24 mg/zi (doza utilizată în studiul 3101).

A fost inclus un comparator activ în studiile 3000 (haloperidol), 3004 și 3005 (risperidonă) și 3101 (ziprasidonă). Cu toate că eficacitatea comparativă nu a fost obiectivul principal al acestor studii, amplitudinea efectului Fanaptum s-a dovedit similară cu cea a ziprasidonei, dar a fost comparată negativ cu haloperidolul și risperidona. Solicitantul a argumentat că diferența aparentă dintre Fanaptum și risperidonă se poate datora, în parte, unui număr mai mare de pacienți tratați cu Fanaptum și care au întrerupt tratamentul mai devreme, din cauza lipsei de eficacitate pe parcursul titrării. Totuși, analizele post-hoc prezentate în susținerea acestui argument s-au bazat pe pacienții care au încheiat cel puțin 2 săptămâni de tratament, reprezentând o populație diferită de cea destinată inițial tratamentului. În plus, risperidona a fost totuși asociată cu un efect estimat superior din punct de vedere numeric - chiar și pentru pacienții tratați mai mult de 2 săptămâni.

Comparativ cu alte antipsihotice, Fanaptum are un debut târziu al acțiunii. Mai multe abordări ale unor seturi de date diferite susțin ideea că eficacitatea completă a Fanaptum nu este atinsă înainte de săptămâna 3. De exemplu, în studiul 3101, în care efectul complet față de placebo ar corespunde cu o reducere de 5 puncte PANSS-T, este remarcabil că diferența din săptămâna 1 era deja de 2,4 pentru ziprasidonă, dar de 0,1 pentru Fanaptum. În mod similar, în săptămâna 2, aceasta era de 4,2 pentru ziprasidonă, adică eficacitate aproape completă, în timp ce diferența era numai 2,8 pentru Fanaptum. Debutul târziu al acțiunii este considerat un dezavantaj considerabil.

Eficacitatea continuată, pe termen lung, după stabilizarea cu Fanaptum a fost studiată și demonstrată în studiul 2301, în care pacienții tratați în continuare cu Fanaptum au avut o rată semnificativ mai mică a recidivelor sau a recidivelor iminente față de pacienții care au fost trecuți pe placebo. Cu toate acestea, deoarece studiul randomizat de retragere, prin conceperea sa, trebuie să includă numai respondenții - cu alte cuvinte numărul de pacienți este mai mare - amplitudinea efectului poate fi dedusă numai din studiile pe termen scurt. Au fost furnizate date suplimentare din studiul deschis US01, care a comparat două metode de trecere la Fanaptum de la alt tratament, în mod gradat (pe durata a două săptămâni) sau imediat. Totuși, acest studiu - conceput ca un studiu deschis și fără un grup de pacienți randomizați pentru un alt tratament cu excepția Fanaptum sau placebo - nu a fost destinat să stabilească eficacitatea la pacienții care trec de la un tratament la altul.

Comparația indirectă referitoare la eficacitate, propusă de solicitant, nu îndeplinește standardele metodologice de verificare sistematică (de exemplu, strategia cuprinzătoare de căutare, criteriile transparente și reproductibile de includere), iar acest lucru limitează fiabilitatea concluziilor care pot fi extrase din el.

În concluzie, iloperidona are o eficacitate modestă. În plus, acesta a demonstrat un debut întârziat al acțiunii, ceea ce reprezintă o preocupare semnificativă în tratamentul exacerbării acute a schizofreniei.

- **Siguranța**

Principala problemă de siguranță a iloperidonei este că aceasta provoacă prelungirea intervalului QTc, cu riscuri ulterioare de aritmie și deces subit.

Iloperidona are o afinitate ridicată pentru canalele hERG și provoacă prelungirea QTc legată de expunere. În studiul detaliat al QTc (studiul CILO522A2328), modificarea medie a QTcF de la nivelul inițial de referință până în starea stabilă în Tmax a fost de aproximativ 9 msec în grupurile de 8 mg și 12 mg b.i.d. și de 15,4 msec în grupul care a primit iloperidonă 24 mg q.d., față de 1,3 msec în grupul care a primit quetiapină (control negativ).

La verificarea rezultatelor din studiul detaliat QTc, din 94 de pacienți expuși la diferite doze de iloperidonă, fără inhibare metabolică în populația cu QTc secundar, 43, respectiv 2 pacienți au dezvoltat o prelungire a QTcF mai mare de 30 și 60 msec.

În programul de trialuri clinice, 4,5% din pacienții tratați cu iloperidonă, indiferent de doză (4-24 mg/zi), au avut o creștere mai mare de 60 msec într-un anumit reper temporal.

În trialurile clinice, au existat 6 cazuri de deces subit sau deces din cauza evenimentelor adverse cardiace. Deoarece 4423 pacienți au fost expuși la iloperidonă, aceasta reprezintă 0,14% din toți pacienții tratați. Sunt disponibile foarte puține informații detaliate ulterioare introducerii pe piață. Au existat 33 de decese, dintre care 3 pacienți au decedat în timpul somnului, 6 au fost decese subite, iar 6 cazuri au avut cauză cardiacă. Este posibil ca cel puțin un caz fatal să fi fost precedat de aritmie ventriculară și torsada vârfurilor. În plus, există cel puțin un caz de aritmie raportat în literatura de specialitate. Din păcate, genotipul CYP2D6 nu a fost cunoscut la pacienții care au decedat în timpul studiilor clinice sau ulterior introducerii pe piață.

În plus, deoarece metabolismul iloperidonei depinde foarte mult de CYP3A4 și CYP2D6, se creează un potențial de expunere prelungită la medicament, ca urmare a interacțiunilor medicamentoase și a polimorfismelor genetice. Având în vedere relația dintre prelungirea QTc (și riscurile asociate) și expunere, solicitantul a propus pentru această reexaminare o contraindicație pentru persoanele cu metabolism precar al CYP2D6 sau pentru pacienții cu statut necunoscut în ceea ce privește metabolismul CYP2D6 și pentru utilizarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP2D6 sau CYP3A4.

Totuși, metabolismul iloperidonei continuă să fie un motiv de îngrijorare din punct de vedere al riscurilor legate de expunere. În prezent nu se cunoaște dacă iloperidona poate fi administrată în siguranță împreună cu inhibitori slabi și/sau moderați ai CYP2D6 și/sau CYP3A4, din cauza variabilității posibile a eficienței căilor metabolice minore. Aceasta înseamnă că, într-o abordare preventivă, pacienții nu pot fi tratați simultan cu numeroase alte medicamente.

În concluzie, iloperidona are un potențial aritmogen semnificativ, care devine evident dacă sunt luate în calcul toate datele non-clinice și clinice disponibile (inclusiv studiul detaliat QTc, programul global de studii clinice și, de asemenea, cazurile de deces cardiac/subit inexplicabil din trialurile clinice și ulterioare introducerii pe piață).

Având în vedere lanțul causal complex care leagă expunerea la iloperidonă de evenimente precum torsada vârfurilor, inclusiv elementele necunoscute și stocastice și elementele supuse unei variabilități imprevizibile, se consideră că măsurile propuse pentru minimizarea riscurilor nu ar aborda în mod adecvat riscurile identificate în practica clinică. De exemplu, propunerea de a efectua ECG la Tmax estimat ar putea să rateze Tmax real din cauza unor factori intrinseci sau extrinseci, ducând la o subestimare a prelungirii QTcF.

În plus, este discutabil dacă implementarea corectă a setului complet de măsuri ar fi realizabilă în toate contextele clinice, din motive practice (de exemplu, disponibilitatea unor cardiologi instruiți adecvat), fapt menționat și de experții din întâlnirea ad-hoc.

Iloperidona este asociată cu efecte extrapiramidale, dar într-o măsură redusă. În special acatizia a fost raportată în rate mai scăzute la pacienții tratați cu iloperidonă față de pacienții tratați cu comparatorii activi din studiile clinice controlate cu substanță activă care au fost depuse, în timp ce comparatorii au fost antipsihotici, cu un grad cunoscut de predispoziție pentru provocarea acatiziei, în dozele studiate.

După cum s-a menționat pentru comparația referitoare la eficacitate, comparația indirectă referitoare la acatizie propusă de solicitant nu îndeplinește standardele metodologice de verificare sistematică (de exemplu, strategia cuprinzătoare de căutare, criteriile transparente și reproductibile de includere), iar acest lucru limitează fiabilitatea concluziilor care pot fi extrase din el.

De asemenea, iloperidona este asociată cu o creștere clinic semnificativă a greutatei corporale.

În rezumat, siguranța iloperidonei nu a fost demonstrată suficient.

Motivele refuzului

Întrucât

- Având în vedere toate datele non-clinice și clinice disponibile (inclusiv studiul detaliat QTc, programul global de studii clinice și cazurile de deces cardiac/subit inexplicabil din trialurile clinice și ulterioare introducerii pe piață), iloperidona are un potențial aritmogen substanțial și legat de expunere. Nu se consideră că măsurile propuse pentru minimizarea riscurilor ar aborda în mod adecvat riscurile identificate în acest caz specific. Din acest motiv, siguranța iloperidonei nu a fost demonstrată suficient.
- De asemenea, iloperidona are o eficacitate modestă. În plus, acesta a demonstrat un debut întârziat al acțiunii, ceea ce reprezintă o preocupare semnificativă în tratamentul exacerbării acute a schizofreniei. Din acest motiv și având în vedere profilul general de siguranță și eficacitate al iloperidonei, nu poate fi identificată o populație de pacienți în care să se considere că beneficiile tratamentului depășesc îngrijorările principale referitoare la siguranță.

Având în vedere aspectele enunțate anterior, se consideră că raportul beneficiu/risc corespunzător iloperidonei este negativ.

CHMP consideră că, în conformitate cu articolul 12 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, siguranța medicamentului menționat anterior nu este demonstrată în mod adecvat sau suficient.

Prin urmare, CHMP a recomandat refuzul acordării autorizației de punere pe piață pentru Fanaptum.