

**Príloha I**

**Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené Európskou agentúrou pre  
lieky**

## Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené Európskou agentúrou pre lieky

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Fanaptum

- **Kvalita**

Kvalita tohto lieku sa považuje za prijateľnú, ak sa používa v súlade s podmienkami uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku. Preskúmali sa fyzikálno-chemické a biologické aspekty týkajúce sa jednotného klinického účinku lieku, ktoré sú kontrolované uspokojivým spôsobom.

- **Neklinické vlastnosti**

Iloperidón a metabolit P88 ukazujú relatívne vysokú afinitu pre kanál hERG (IC<sub>50</sub> 12,4 a 24,1 ng/ml). To naznačuje, že iloperidón by mohol spôsobovať predĺženie intervalu QT. Predĺženie akčného potenciálu sa zistilo vo ventrikulárnych Purkyňových vláknach psov, čím sa potvrdzuje proarytmogénny potenciál iloperidónu. Pri štúdiách in vivo na psoch sa nezistilo žiadne predĺženie intervalu QT. Expozícia pri štúdiách na psoch sa však zdá byť nižšia ako v klinických podmienkach, a preto sa neprítomnosť predĺženia v štúdiách in vivo na psoch nepovažuje za zmiernenie problémov, ktoré vznikli na základe štúdií in vitro.

Arytmogenicita iloperidónu mechanisticky súvisí s jeho selektívnou inhibíciou srdcových draslíkových kanálov, ktorá vedie k oneskorenej repolarizácii, ktorá bola spozorovaná pri charakteristických predĺženiach akčného potenciálu vo ventrikulárnych Purkyňových vláknach psov. Iloperidón nemá žiadnu významnú afinitu pre srdcové draslíkové a/alebo sodíkové kanály pri terapeutickej plazmatickej koncentrácii. Preto mechanizmy, ktoré by potenciálne mohli zmierňovať prominentný proarytmogénny potenciál iloperidónu, nie sú prítomné.

Celkové neklinické bezpečnostné farmakologické údaje ukazujú riziko predĺženia intervalu QT (blokáda kanálov hERG, predĺženie trvania akčného potenciálu v Purkyňových vláknach psov).

- **Účinnosť**

Krátkodobá účinnosť lieku Fanaptum u pacientov s akútnou epizódou schizofrénie bola charakterizovaná hlavne v placebom kontrolovaných štúdiách. Z týchto štúdií tri – B202, 3000 a 3005 – nepreukázali nadradenosť nad placebom podľa ich vopred stanovených primárnych koncových bodov a plánov analýzy a dve – 3004 a 3101 – splnili svoje vopred stanovené kritériá pre nadradenosť nad placebom. Štúdia 3004 však zahŕňala aj pacientov so schizoafektívnou poruchou a účinnosť sa nepreukázala pri schizofrenickej podskupine. Teda štúdia 3101 bola jedinou pozitívnou krátkodobou štúdiou, ktorá sa vykonala výhradne na pacientoch so schizofréniou. V tejto štúdii sa zníženie škály PANNS s iloperidónom 24 mg líšilo štatisticky významným spôsobom od placeba v 4. týždni, ale sila účinku bola mierna pri znížení o približne 5 bodov na škále PANNS-T v porovnaní s placebom.

Účinnosť denných dávok nižších ako 24 mg bola nedostatočne charakterizovaná. Dávky iba 4 – 8 mg/deň sa ukázali byť účinné pri jednej štúdii (3004) a pri niektorých štúdiách dávky 12 mg/deň (3000), 10 – 16 mg/deň (3004) alebo 12 – 16 mg/deň (3005) podobne preukázali nadradenosť nad placebom. Nevykonala sa však žiadna korekcia pre multiplicitu pri hodnotení jednotlivých dávok. Účinnosť pre dávku 12 mg/deň teda nebola presvedčivo stanovená. Poskytnuté analýzy PK-PD boli v podstate chybné v tom, že pacienti s placebom boli zahrnutí s pridelenou nulovou hodnotou, čo malo vplyv na výsledky analýzy. Napokon neexistovala žiadna silná podpora pre vyhlásenia týkajúce sa vzťahu reakcie na dávku pod 24 mg/deň (dávka použitá v štúdii 3101).

V štúdiách 3000 (haloperidol), 3004 a 3005 (risperidón) a 3101 (ziprazidón) bol zahrnutý aktívny komparátor. Hoci komparatívna účinnosť nebola primárnym cieľom týchto štúdií, rozsah účinku lieku Fanaptum sa javil byť podobný s ziprazidónom, ale bol porovnaný negatívne s haloperidolom.

a risporidónom. Žiadateľ tvrdil, že zjavný rozdiel medzi liekom Fanaptum a risporidónom môže byť čiastočne v dôsledku väčšieho počtu pacientov, ktorí pre nedostatočnú účinnosť počas titrácie prestali užívať liek Fanaptum skôr. Post-hoc analýzy poskytnuté na podporu tohto tvrdenia boli založené na pacientoch, ktorí dokončili aspoň 2 týždne liečby, čo je skupina odlišná od tej, ktorej bola liečba pôvodne určená. Okrem toho sa risperidón stále spájal s početnejším odhadovaným účinkom, dokonca u pacientov liečených viac ako 2 týždne.

V porovnaní s ostatnými antipsychotikami má liek Fanaptum neskorý nástup pôsobenia. Niekoľko prístupov k rôznym súborom údajov podporuje názor, že úplná účinnosť lieku Fanaptum sa nedosahuje pred 3. týždňom. Napríklad v štúdií 3101, pri ktorej by úplný účinok oproti placebo zodpovedal zníženiu o 5 bodov škály PANNS-T, je pozoruhodné, že rozdiel počas 1. týždňa bol už 2,4 pre ziprazidón, zatiaľ čo pre liek Fanaptum to bolo 0,1. Podobne počas 2. týždňa to bolo 4,2 pre ziprazidón, t. j. takmer úplná účinnosť, zatiaľ čo rozdiel pre liek Fanaptum bol stále len 2,8. Neskorý nástup pôsobenia sa považuje za výraznú nevýhodu.

Nepretržitá, dlhodobá účinnosť po stabilizácii liekom Fanaptum sa skúmala a preukázala v štúdií 2301, v ktorej pacienti, ktorí pokračovali v užívaní lieku Fanaptum, mali podstatne nižšiu mieru relapsov alebo hroziacich relapsov v porovnaní s pacientmi, ktorí prešli na placebo. Keďže randomizovaná štúdia o vysadení musí zámerne zahŕňať len respondentov, t. j. skupina je obohatená, rozsah účinku sa môže odvodiť len z krátkodobých štúdií. Poskytli sa dodatočné údaje z otvoreného klinického skúšania US01, ktoré porovnáva dva spôsoby prechodu z inej liečby na liek Fanaptum, postupný (počas dvoch týždňov) alebo okamžitý. Táto štúdia – s otvorenou koncepciou a chýbajúcou skupinou pacientov randomizovaných na inú liečbu ako liekom Fanaptum alebo placebom – však nebola navrhnutá na stanovenie účinnosti u pacientov, ktorí prechádzajú z inej liečby.

Nepriame porovnanie účinnosti navrhnuté žiadateľom nespĺňa metodické normy systematických prehľadov (napríklad komplexná stratégia vyhľadávania, transparentné a opakovateľné kritériá zaradenia), a tým sa obmedzuje spoľahlivosť záverov, ktoré je z toho možné vyvodiť.

Napokon iloperidón má miernu účinnosť. Navyše sa preukázal oneskorený nástup pôsobenia, čo je významným problémom pri liečbe akútneho zhoršenia schizofrénie.

- **Bezpečnosť**

Hlavným bezpečnostným problémom iloperidónu je, že spôsobuje predĺženie intervalu QTc s následnými rizikami arytmie a náhleho úmrtia.

Iloperidón má vysokú afinitu pre kanály hERG a spôsobuje predĺženie intervalu QTc závislé od expozície. Pri dôkladnej štúdií intervalu QTc (štúdia CIL0522A2328) bola priemerná zmena v intervale QTcF od východiska po rovnováhu pri Tmax približne 9 msek. v skupinách 8 mg a 12 mg dvakrát denne a bola 15,4 msek. v skupine užívajúcej iloperidón 24 mg raz denne v porovnaní s 1,3 msek. v skupine, ktorá užívala kvetiapín (negatívna kontrola).

Pri preskúmaní výsledkov dôkladnej štúdie QTc z 94 pacientov vystavených iloperidónu pri rôznych dávkach bez metabolickej inhibície v sekundárnej skupine QTc sa u 43 pacientov vytvorilo predĺženie intervalu QTcF o viac ako 30 msek. a u 2 pacientov o viac ako 60 msek.

V programe klinického skúšania 4,5 % pacientov liečených iloperidónom bez ohľadu na dávku (4 – 24 mg/deň) malo v určitom časovom bode nárast o viac ako 60 msek.

Pri klinických skúšaníach došlo k 6 prípadom náhleho úmrtia alebo úmrtia v dôsledku srdcovej nežiaducej udalosti. Keďže iloperidónu bolo vystavených 4 423 pacientov, predstavuje to 0,14 % všetkých liečených pacientov. K dispozícii je veľmi málo podrobných informácií z obdobia po uvedení lieku na trh. Došlo k 33 úmrtiam, z čoho 3 pacienti umreli počas spánku, 6 bolo náhlych úmrtí a 6 prípadov malo srdcový

pôvod. Aspoň jednému smrteľnému prípadu mohla predchádzať ventrikulárna arytmia a Torsades de Pointes. Okrem toho existuje aspoň jedna správa z literatúry o prípade arytmie. Žiaľ, genotyp CYP2D6 nebol známy u pacientov, ktorí zomreli počas klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh.

Okrem toho, keďže metabolizmus iloperidónu sa silne spolieha na CYP3A4 a CYP2D6, to vytvára potenciál zvýšenej expozície lieku v dôsledku vzájomnej interakcie liekov a genetických polymorfizmov. Po uznaní vzťahu medzi predĺžením intervalu QTc (a súvisiacich rizík) a expozíciou žiadateľ navrhol pre toto opätovné preskúmanie kontraindikáciu pri zlých metabolizéroch CYP2D6 alebo u tých pacientov, ktorí majú neznámy stav metabolizéra CYP2D6, a pre sprievodné použitie s liekmi, ktoré sú známe ako silné inhibítory CYP2D6 alebo CYP3A4.

Metabolizmus iloperidónu je však stále problémom v súvislosti s jeho rizikami závislými od expozície. V súčasnosti nie je známe, či je iloperidón možné bezpečne podávať so slabými a/alebo strednými inhibítormi CYP2D6 a/alebo CYP3A4 vzhľadom na pravdepodobnú nestálosť účinnosti menších metabolických dráh. Podľa preventívneho prístupu to znamená, že pacientov nie je bezpečné súčasne liečiť veľkým množstvom iných liekov.

Napokon, iloperidón má značný arytmogénny potenciál, ktorý je zrejmý, ak sa vezmú do úvahy všetky dostupné neklinické a klinické údaje (vrátane dôkladnej štúdie QTc, celkového klinického programu a aj prípadov úmrtí súvisiacich so srdcom/náhlych neobjasnených úmrtí pri klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh).

Vzhľadom na komplexnú kauzálnu súvislosť, ktorá spája expozíciu iloperidónu s udalosťami, ako je Torsade de Pointes vrátane neznámych a stochastických prvkov a prvkov, ktoré podliehajú nepredvídateľnej variabilite, sa usudzuje, že navrhované činnosti na minimalizáciu rizík by v klinickej praxi vhodne neriešili zistené riziko. Napríklad návrh na vykonanie EKG pri odhadovanom Tmax by mohlo minúť skutočné Tmax v dôsledku vnútorných alebo vonkajších faktorov, čo by viedlo k podceneniu predĺženia intervalu QTcF.

Okrem toho je otázne, či by správne uplatňovanie úplného súboru opatrení bolo uskutočniteľné za všetkých klinických podmienok v dôsledku praktických dôvodov (napríklad dostupnosť vhodne vyškolených kardiológov), ako tiež uviedli odborníci na ad-hoc stretnutí.

Iloperidón súvisí s extrapyrímidovými účinkami, ale v najmiernejšej miere. Predovšetkým bola hlásená nižšia miera akatízie u pacientov liečených iloperidónom, než u pacientov liečených aktívnymi komparátormi pri podrobených aktívne kontrolovaných skúšaníach, ak komparátormi boli antipsychotiká s uznanou mierou náchylnosti spôsobovať akatíziu pri skúmaných dávkach.

Ako sa uvádza v súvislosti s účinnosťou, nepriame porovnanie pre akatíziu navrhnuté žiadateľom nespĺňa metodické normy systematických prehľadov (napríklad komplexná stratégia vyhľadávania, transparentné a opakovateľné kritériá zaradenia), a tým sa obmedzuje spoľahlivosť záverov, ktoré je z toho možné vyvodiť.

Iloperidón takisto súvisí s klinicky významným nárastom telesnej hmotnosti.

Stručne povedané, bezpečnosť iloperidónu nebola dostatočne preukázaná.

## **Odôvodnenie zamietnutia**

Kedže:

- vzhľadom na všetky dostupné neklinické a klinické údaje (vrátane dôkladnej štúdie QTc, celkového klinického programu a prípadov úmrtí súvisiacich so srdcom/náhlych neobjasnených úmrtí pri klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh) má iloperidón značný arytmogénny potenciál závislý od expozície. Nebralo sa do úvahy, že navrhovanými činnosťami na

minimalizáciu rizík by sa náležite riešili riziká zistené pri tomto konkrétnom prípade. Preto bezpečnosť iloperidónu nebola dostatočne preukázaná.

- Okrem toho má iloperidón miernu účinnosť; navyše sa preukázal oneskorený nástup pôsobenia, čo je významným problémom pri liečbe akútneho zhoršenia schizofrénie. Pri zohľadnení celkového profilu bezpečnosti a účinnosti iloperidónu preto nie je možné nájsť skupinu pacientov, u ktorých by prínosy liečby prevažovali nad hlavnými bezpečnostnými problémami.

Na základe uvedeného vyššie na vyváženosť rizika a prínosu iloperidónu považuje za negatívnu.

Výbor CHMP dospel k názoru, že podľa článku 12 nariadenia (ES) č. 726/2004 sa náležite alebo dostatočne nepreukázala bezpečnosť uvedeného lieku.

Výbor CHMP preto odporučil zamietnuť vydanie povolenia na uvedenie lieku Fanaptum na trh.