

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev, ki jih je predstavila Evropska agencija
za zdravila**

Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Fanaptum

- **Kakovost**

Kakovost zdravila Fanaptum je bila ocenjena za sprejemljivo, če se uporablja skladno s pogoji, opredeljenimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Proučeni so bili fizikalno-kemijski in biološki vidiki, pomembni za enotno klinično učinkovitost zdravila, ki so zadovoljivo nadzorovani.

- **Neklinični vidiki**

Iloperidon in presnovek P88 kažeta sorazmerno visoko afiniteto do kanala hERG (IC₅₀ 12,4 in 24,1 ng/ml). To kaže, da lahko iloperidon povzroči podaljšanje intervala QT. Pri ventrikularnih Purkynějevih vlaknih pri psih so opazili podaljšanje akcijskega potenciala, kar potrjuje proaritmogeni potencial iloperidona. V študijah pri psih *in vivo* niso opazili podaljšanja intervala QT. Vendar se izpostavljenost v študijah pri psih zdi nižja kot v kliničnem okolju, zato odsotnost morebitnega podaljšanja intervala QT v študijah pri psih *in vivo* ne zadošča za odpravljanje izraženih pomislekov na podlagi študij *in vitro*.

Aritmogenost iloperidona je mehansko povezana z njegovim selektivnim zaviranjem kalijevih kanalčkov v srcu, kar zakasni depolarizacijo, vidno v značilnih podaljšanjih akcijskega potenciala pri ventrikularnih Purkynějevih vlaknih pri psih. Iloperidon v terapevtskih plazemskih koncentracijah nima nobene pomembne afinitete do natrijevih in/ali kalcijevih kanalčkov v srcu. Zato mehanizmi, ki bi lahko morebiti zmanjšali največji proaritmogeni potencial iloperidona, niso prisotni.

Skupni neklinični farmakološki podatki o varnosti kažejo na tveganje podaljšanja intervala QT (blokado hERG, podaljšanje APD v Purkynějevih vlaknih pri psih).

- **Učinkovitost**

Kratkoročni učinek zdravila Fanaptum pri bolnikih z akutno epizodo shizofrenije je bil v glavnem opredeljen v petih s placebom nadzorovanih študijah. Od teh študij v treh (B202, 3000, in 3005) niso dokazali superiornosti v primerjavi s placebom glede na njihove predhodno določene opazovane dogodke in načrte analize, v dveh (3004 in 3101) pa so bila izpolnjena predhodno določena merila za superiornost v primerjavi s placebom. Vendar so bili v študijo 3004 vključeni tudi bolniki s shizoafektivno motnjo in v podskupini bolnikov s shizofrenijo učinkovitost ni bila dokazana. Zato je bila študija 3101 edina pozitivna kratkoročna študija, izvedena izključno pri bolnikih s shizofrenijo. V tej študiji se je zmanjšanje po ocenjevalni lestvici PANSS z iloperidonom v odmerku 24 mg v 4. tednu na statistično pomemben način razlikovalo od placeba, vendar je bil obseg učinka zmeren: v primerjavi s placebom je bilo zmanjšanje prisotno pri približno 5 točkah na ocenjevalni lestvici PANNS-T.

Učinkovitost dnevnih odmerkov, manjših od 24 mg, ni bila zadostno opredeljena. V eni študiji (3004) so se odmerki 4–8 mg/dan zdeli učinkoviti, v nekaterih študijah pa je bila pri odmerkih 12 mg/dan (v študiji 3000), 10–16 mg/dan (v študiji 3004) ali 12–16 mg/dan (v študiji 3005) podobno dokazana superiornost v primerjavi s placebom. Vendar pri oceni posameznih odmerkov ni bil izveden popravek mnogoterosti. Zato učinkovitost za odmerek 12 mg/dan ni bila prepričljivo dokazana. Predstavljene analize PK-PD so imele temeljno napako: bolniki, ki so prejeli placebo, so bili vključeni z dodeljeno vrednostjo nič, kar je vplivalo na rezultate analize. Zaključek je, da za odmerke, manjše od 24 mg/dan (kar je odmerek, uporabljen v študiji 3101), ni zanesljive podpore za izjave v zvezi z razmerjem odmerka-odziv.

Aktivno primerjalno zdravilo je bilo vključeno v študije 3000 (haloperidol), 3004 in 3005 (risperidon) ter 3101 (ziprasidon). Čeprav primarni cilj teh študij ni bila primerjalna učinkovitost, se je obseg učinka

zdravila Fanaptum zdel podoben obsegu učinka zdravila ziprasidon, v primerjavi z zdraviloma haloperidol in risperidon pa je bil negativen. Predlagatelj je trdil, da je očitna razlika med zdraviloma Fanaptum in risperidon lahko delno nastala zaradi večjega števila bolnikov, zdravljenih z zdravilom Fanaptum, ki so zaradi neučinkovitosti med titracijo predčasno prenehali zdravljenje. Vendar so naknadno predstavljene analize v podporo tej trditvi temeljile na bolnikih, ki so zaključili vsaj dvotedensko zdravljenje, kar pa ni enaka populacija kot tista, ki ji je bilo zdravljenje prvotno dodeljeno. Poleg tega je bilo zdravilo risperidon še vedno povezano s številčno superiorno oceno učinka – tudi pri bolnikih, zdravljenih manj kot dva tedna.

V primerjavi z drugimi antipsihotiki začne zdravilo Fanaptum delovati zapozneno. Več pristopov k različnim naborom podatkov podpira stališče, da zdravilo Fanaptum svoje polne učinkovitosti ne doseže pred 3. tednom. V študiji 3101, pri kateri polni učinek v primerjavi s placebom ustreza zmanjšanju za 5 točk pri ocenjevanju z lestvico PANSS-T, je na primer izjemno, da je razlika v 1. tednu za ziprasidon znašala že 2,4 točke, za zdravilo Fanaptum pa 0,1. Podobno je v 2. tednu razlika pri ziprasidonu znašala 4,2 točke, kar je skoraj polna učinkovitost, za zdravilo Fanaptum pa je razlika še vedno bila le 2,8. Zapoznel začetek delovanja velja za znatno pomanjkljivost.

V študiji 2301, v kateri je bilo število relapsov ali število neizbežnih relapsov pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Fanaptum, v primerjavi z bolniki, ki so prešli na placebo, znatno nižje, so preučili in dokazali neprekinjeno, dolgotrajno učinkovitost po stabilizaciji z zdravilom Fanaptum. Ker pa mora randomizirana študija z naknadno prekinitvijo zdravljenja zaradi svoje zasnove vključevati samo bolnike z odzivom, kar pomeni, da je populacija obogatena, je mogoče obseg učinka ugotoviti le iz kratkoročnih študij. Dodatni podatki so bili pridobljeni iz odprte študije US01, v kateri so primerjali dva načina prehoda z drugega zdravljenja na zdravilo Fanaptum: postopnega (v več kot dveh tednih) ali takojšnjega. Vendar pa ta študija (z odprto zasnovo in brez skupine bolnikov, randomiziranih v zdravljenje, ki bi bilo različno od zdravljenja z zdravilom Fanaptum ali s placebom) ni bila zasnovana za ugotavljanje učinkovitosti pri bolnikih, ki so prešli na to zdravljenje z drugega zdravljenja.

Posredna primerjava učinkovitosti, ki jo je predlagal predlagatelj, ne izpolnjuje metodoloških standardov sistematičnih pregledov (na primer strategije izčrpnega iskanja, preglednih in ponovljivih meril vključitve), zato je zanesljivost sklepov, ki jih je mogoče iz nje izpeljati, omejena.

Zaključek je, da je iloperidon zmerno učinkovit. Poleg tega se je izkazalo, da ima zapoznel začetek delovanja, kar je pri zdravljenju akutnega poslabšanja shizofrenije pomemben pomislek.

- **Varnost**

Glavna težava z varnostjo iloperidona je, da povzroča podaljšanje intervala QTc z naknadnim tveganjem aritmije in nenadne smrti.

Iloperidon ima visoko afiniteto do kanala hERG in povzroča podaljšanje intervala QTc, ki je odvisno od izpostavljenosti. V temeljiti študiji intervala QTc (študiji CIL0522A2328) je srednja vrednost spremembe intervala QTcF od izhodišča do stanja dinamičnega ravnovesja pri Tmax znašala približno 9 ms v skupinah BID z odmerkoma 8 mg in 12 mg ter 15,4 ms v skupini, ki je prejela 24-miligramski odmerek iloperidona enkrat na dan v primerjavi z 1,3 ms v skupini, ki je prejela kvetiapin (negativno kontrolo).

Pri pregledu rezultatov temeljite študije intervala QTc se je od 94 bolnikov, ki so bili izpostavljeni iloperidonu v različnih odmerkih brez zaviranja presnove v sekundarni populaciji QTc, pri 43 oziroma pri 2 bolnikih razvilo podaljšanje intervala QTcF, ki je znašalo več kot 30 in 60 ms.

V programu kliničnega preskušanja je povečanje pri 4,5 % bolnikov, zdravljenih z iloperidonom ne glede na odmerek (4–24 mg/dan) v določenem trenutku znašalo več kot 60 ms.

Pri kliničnih preskušanjih je bilo 6 primerov nenadne smrti ali smrti zaradi kardioloških neželenih učinkov. Ker je bilo iloperidonu izpostavljenih 4 423 bolnikov, to pomeni 0,14 % vseh zdravljenih bolnikov. Iz obdobja trženja je na voljo zelo malo podrobnih informacij. Prišlo je do 33 smrtnih primerov, pri katerih so trije bolniki umrli med spanjem, šest nenadnih smrti in šest primerov kardiološkega izvora. Pri vsaj enem smrtnem primeru sta se predhodno morda pojavila ventrikularna aritmija in pojav *torsades de pointes* (vrsta polimorfne ventrikularne tahikardije). Poleg tega obstaja vsaj eno poročilo iz literature o primeru aritmije. Žal pri bolnikih, ki so umrli med kliničnimi študijami ali v obdobju trženja, ni bil znan genotip CYP2D6.

Ker je poleg tega presnova iloperidona v glavnem odvisna od encimov CYP3A4 in CYP2D6, se pojavi možnost povečane izpostavljenosti zdravilu kot posledica interakcij zdravila z zdravilom in genskih polimorfizmov. Predlagatelj je ob priznavanju razmerja med podaljšanjem intervala QTc (in povezanih tveganj) in izpostavljenosti za ta ponovni pregled predlagal kontraindikacijo pri osebah, ki slabo presnavljajo prek encima CYP2D6, ali pri bolnikih, pri katerih stanje presnavljanja prek encima CYP2D6 ni znano, in sočasno uporabo z zdravili, za katere je znano, da so močni zaviralci CYP2D6 ali CYP3A4.

Vendar je presnova iloperidona v povezavi z njegovimi tveganji, odvisnimi od izpostavljenosti, še vedno vprašljiva. Trenutno ni znano, ali je zaradi verjetne spremenljivosti učinkovitosti manjših presnovnih poti mogoče iloperidon varno dajati s šibkimi in/ali zmernimi zaviralci CYP2D6 in/ali CYP3A4. S previdnostnega vidika to pomeni, da bolniki ne morejo biti sočasno varno zdravljeni z velikim številom drugih zdravil.

Zaključek je, da ima iloperidon znaten aritmogeni potencial, ki postane očiten z upoštevanjem vseh razpoložljivih nekliničnih in kliničnih podatkov (vključno s temeljito študijo intervala QTc, celotnim kliničnim programom ter tudi s primeri s srcem povezane/nenadne nepojasnjene smrti v kliničnih preskušanjih in obdobju trženja).

Ob upoštevanju zapletene vzročne verige, ki povezuje izpostavljenost iloperidonu z dogodki, kot so pojav *torsade de pointes*, vključno z neznanimi in stohastičnimi elementi ter elementi, odvisnimi od nepredvidljive spremenljivosti, velja, da predlagani ukrepi za zmanjševanje tveganj v klinični praksi ne bi zadostno odpravili ugotovljenih tveganj. Predlog za opravljanje EKG pri ocenjeni vrednosti Tmax bi lahko zaradi intrinzičnih ali ekstrinzičnih dejavnikov zgrešil dejansko vrednost Tmax, zaradi česar bi bilo podaljšanje intervala QTcF podcenjeno.

Poleg tega je iz praktičnih razlogov (na primer razpoložljivosti primerno usposobljenih kardiologov) vprašljivo, ali bi bilo mogoče v vseh kliničnih okoljih doseči pravilno uvedbo celotnega nabora ukrepov, kar so navedli tudi strokovnjaki na priložnostnem sestanku.

Iloperidon je povezan z ekstrapiramidnimi učinki, vendar do zmerne stopnje. Zlasti je bilo v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z aktivnimi primerjalnimi zdravili v predloženih aktivno nadzorovanih preskušanjih, pri katerih so bila primerjalna zdravila antipsihotiki s potrjeno stopnjo nagnjenosti k povzročanju akatizije pri proučevanih odmerkih, manj poročil o akatiziji pri bolnikih, zdravljenih z iloperidonom.

Kot je bilo že navedeno za primerjavo, povezano z učinkovitostjo, posredna primerjava akatizije, ki jo je predlagal predlagatelj, ne izpolnjuje metodoloških standardov sistematičnih pregledov (na primer strategije izčrpnega iskanja, preglednih in ponovljivih meril vključitve), zato je zanesljivost sklepov, ki jih je mogoče iz nje izpeljati, omejena.

Iloperidon je povezan tudi s klinično pomembnim povečanjem telesne mase.

Tako varnost iloperidona ni bila zadostno dokazana.

Podlaga za zavrnitev

Ob upoštevanju naslednjega:

- z upoštevanjem vseh razpoložljivih nekliničnih in kliničnih podatkov (vključno s temeljito študijo intervala QTc, celotnim kliničnim programom ter tudi s primeri s srcem povezane/nenadne nepojasnjene smrti v kliničnih preskušanjih in obdobju trženja), ima iloperidon znaten in od izpostavljenosti odvisen aritmogeni potencial. Velja, da predlagani ukrepi za zmanjševanje tveganja v tem posebnem primeru ne bi ustrezno odpravili ugotovljenega tveganja. Zato varnost iloperidona ni bila zadostno dokazana;
- iloperidon je bil poleg tega zgolj zmerno učinkovit. Izkazalo se je tudi, da ima zapoznel začetek delovanja, kar je pri zdravljenju akutnega poslabšanja shizofrenije pomemben pomislek. Posledično ob upoštevanju celotnega varnostnega profila in profila učinkovitosti iloperidona ni mogoče določiti populacije bolnikov, pri kateri bi veljalo, da koristi zdravljenja odtehtajo glavne pomisleke o varnosti;

se šteje na podlagi zgoraj navedenega razmerje med tveganji in koristmi iloperidona za negativno.

Odbor CHMP je menil, da v skladu s členom 12 Uredbe (ES) št. 726/2004 varnost zgoraj navedenega zdravila ni bila ustrezno ali zadovoljivo dokazana.

Odbor CHMP je zato priporočil zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Fanaptum.