

Bilaga I

Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Fanaptum

- **Kvalitet**

Kvaliteten på denna produkt anses godtagbar då den används i enlighet med villkoren i produktresumén. De fysikalisk-kemiska och biologiska aspekterna av produktens enhetliga kliniska egenskaper har undersökts och anses fullt tillfredsställande.

- **Icke-kliniska egenskaper**

Iloperidon och metaboliten P88 uppvisar relativt hög affinitet för hERG-kanalen (IC₅₀ på 12,4 och 24,1 ng/ml). Detta är ett tecken på att iloperidon kan orsaka QT-förlängning. Förlängning av aktionspotentialen sågs i ventrikulära purkinjefibrer från hund, vilket bekräftar iloperidons pro-arytmogena potential. Ingen QT-förlängning observerades i in vivo-studierna på hund. Däremot verkar exponeringen i hundstudierna vara lägre än i kliniska situationer, och frånvaron av all QT-förlängning i in vivo-studierna på hund anses därför inte mildra de farhågor som in vitro-studierna väckt.

Iloperidons arytmogena egenskaper är mekanistiskt relaterade till dess selektiva hämning av hjärtats kaliumkanaler som leder till en fördröjd repolarisering, vilket ses i den karakteristiskt förlängda aktionspotentialen i ventrikulära purkinjefibrer från hund. Iloperidon saknar all signifikant affinitet för hjärtats natrium- och/eller kalciumkanaler vid terapeutiska plasmakoncentrationer. Det finns därför inga mekanismer närvarande som potentiellt skulle minska iloperidons markanta pro-arytmogena potential.

De i allmänhet icke-kliniska säkerhetsfarmakologiska uppgifterna tyder på en risk för QT-förlängning (hERG-blockad, APD-förlängning i purkinjefibrer från hund).

- **Effekt**

Fanaptums kortvariga effekt hos patienter med en akut episod av schizofreni har främst undersökts i fem placebokontrollerade studier. Av dessa misslyckades tre – B202, 3000 och 3005 – med att uppvisa överlägsenhet över placebo enligt sina egna fördefinierade primära effektmått och analysplaner, medan två – 3004 och 3101 – uppfyllde sina fördefinierade kriterier för överlägsenhet över placebo. I studie 3004 ingick dock även patienter med schizoaffektiv störning och effekt påvisades inte i undergruppen med schizofreni. Av denna anledning var studie 3101 den enda positiva korttidsstudie som endast genomfördes på patienter med schizofreni. I denna studie sågs en statistiskt signifikant skillnad mellan PANSS-minskningen med iloperidon 24 mg och med placebo vid vecka 4, medan effektens storlek var måttlig med en minskning på cirka 5 poäng på PANSS-T-skalan jämfört med placebo.

Effekten av dagliga doser under 24 mg undersöktes inte tillräckligt. Så låga doser som 4–8 mg/dag föreföll effektiva i en studie (3004), och i vissa studier framgick även överlägsenhet över placebo med doserna 12 mg/dag (3000), 10–16 mg/dag (3004) eller 12–16 mg/dag (3005). Emellertid gjordes ingen korrigering för multiplicitet vid utvärderingen av enskilda doser. Effekt har därför inte övertygande fastställts för dosen 12 mg/dag. De framlagda PK-PD-analyserna var i grunden felaktiga eftersom de innefattade placebopatienter med tilldelat nollvärde – vilket påverkade analysens resultat. Sammanfattningsvis fanns det inget robust stöd för påståenden om ett dos-responsförhållande under 24 mg/dag (den använda dosen i studie 3101).

Ett aktivt jämförelseläkemedel ingick i studierna 3000 (Haloperidol), 3004 och 3005 (Risperidon), samt 3101 (Ziprasidon). Även om jämförande effekt inte var det primära målet för dessa studier verkade storleken på Fanaptums effekt likna Ziprasidons samtidigt som den var låg i förhållande till Haloperidol och Risperidon. Sökanden menade att den synbara skillnaden mellan Fanaptum och risperidon delvis kan förklaras med att fler patienter som fick Fanaptum avbröt i förtid på grund av utebliven effekt under

titreringen. Post hoc-analyserna till stöd för detta argument utgick dock ifrån att patienterna genomgick minst 2 veckors behandling, vilket är en annan population än den som först blev tilldelad behandling. Vidare fortsatte risperidon att förknippas med en numeriskt överlägsen effektuppskattning – också för patienter som behandlades > 2 veckor.

Jämfört med andra antipsykotika har Fanaptum en sent insättande effekt. Flera strategier för olika datauppsättningar ger stöd åt uppfattningen att Fanaptum inte uppnår full effekt före vecka 3. I till exempel studie 3101, där full effekt jämfört med placebo skulle motsvara en minskning på 5 PANSS-T-poäng, är det anmärkningsvärt att skillnaden vid vecka 1 redan var 2,4 för ziprasidon, men 0,1 för Fanaptum. Vid vecka 2 var den på samma sätt 4,2 för ziprasidon, dvs. nästan full effekt, medan skillnaden fortfarande bara var 2,8 för Fanaptum. En sent insättande effekt anses vara en stor nackdel.

En fortsatt, långvarig effekt efter stabilisering med Fanaptum har studerats och påvisats i studie 2301, där de patienter som fortsatte att få Fanaptum hade en signifikant lägre andel återfall eller nära förestående återfall jämfört med patienterna som bytte till placebo. Men eftersom den randomiserade avbrottsstudien hade en sådan utformning att den bara måste inkludera de svarande (responders), dvs. att populationen berikas, kan effektens storlek bara hämtas från korttidsstudierna. Ytterligare data har tillhandahållits från den öppna studien US01 – som jämför två sätt att byta till Fanaptum från en annan behandling, antingen successivt (under två veckor) eller omedelbart. Denna studie – som har en öppen utformning och saknar en grupp patienter som randomiserats till en annan behandling än Fanaptum eller till placebo – utformades dock inte för att fastställa effekt hos patienter som byter från en annan behandling.

Den indirekta jämförelsen av effekt som sökanden föreslagit uppfyller inte de metodologiska normerna för systematiska granskningar (såsom en heltäckande sökstrategi, transparenta och reproducerbara inklusionskriterier), vilket begränsar tillförlitligheten av de slutsatser som kan dras på grundval av detta.

Iloperidon har därför en måttlig effekt. Det har även visat sig ha en fördröjd insättning av effekten, vilket är ett stort problem vid behandlingen av akuta exacerbationer av schizofreni.

- **Säkerhet**

Det främsta säkerhetsproblemet med iloperidon är att det orsakar QTc-förlängning med tillhörande risker för arytmier och plötsliga dödsfall.

Iloperidon har en hög affinitet för hERG-kanalerna och orsakar exponeringsberoende QTc-förlängning. I den grundligt genomförda QTc-studien (studie CLO522A2328) var den genomsnittliga QTcF-förändringen från utgångsvärdet till steady state vid Tmax cirka 9 ms i grupperna 8 mg och 12 mg två gånger dagligen och 15,4 ms i den grupp som fick iloperidon 24 mg varje dag jämfört med 1,3 ms i gruppen som fick quetiapin (negativ kontroll).

När resultaten av den grundligt genomförda QTc-studien granskades utvecklade 43 respektive 2 patienter en QTcF-förlängning på över 30 och 60 ms, av de 94 patienter som exponerades för iloperidon vid olika doser utan metabol hämning i den sekundära QTc-populationen.

I det kliniska prövningsprogrammet hade 4,5 procent av patienterna som behandlades med iloperidon oavsett dos (4–24 mg/dag) en ökning på över 60 ms vid någon tidpunkt.

Det fanns 6 plötsliga dödsfall eller dödsfall på grund av hjärtrelaterade biverkningar i de kliniska prövningarna. Eftersom 4 423 patienter exponerades för iloperidon motsvarar detta 0,14 procent av alla behandlade patienter. Det finns mycket lite utförlig information efter godkännandet för försäljning. Av 33 dödsfall dog 3 patienter i sömnen, medan 6 var plötsliga dödsfall och 6 fall hade ett kardiellt ursprung. Minst ett fatalt fall kan möjligen ha föregåtts av ventrikulär arytmier och torsades de pointes. Det

finns dessutom minst en fallrapport från litteraturen om arytm. Tyvärr var inte CYP2D6-genotypen känd avseende de patienter som dog under de kliniska studierna eller efter godkännandet för försäljning.

Eftersom iloperidons metabolism dessutom är beroende av CYP3A4 och CYP2D6 skapar detta potentialen för ökad exponering för läkemedlet till följd av läkemedelsinteraktioner och genetiska polymorfismer. Mot bakgrund av förhållandet mellan QTc-förlängning (med förknippade risker) och exponering föreslog sökanden för denna förnyade prövning en kontraindikation för långsamma CYP2D6-metaboliserare eller för patienter med okänd CYP2D6-metaboliseringsstatus, och för samtidig användning med läkemedel som man vet är starka CYP2D6- eller CYP3A4-hämmare.

Metabolismen av iloperidon fortsätter dock att vara ett problem i förhållande till dess exponeringsberoende risker. Det är för närvarande inte känt om iloperidon utan risk kan administreras med svaga och/eller måttliga hämmare av CYP2D6 och/eller CYP3A4 med tanke på den troliga variationen av de mindre metabola reaktionsvägarnas effekt. När försiktighetsmetoden tillämpas betyder detta att patienter inte utan risk kan behandlas samtidigt med ett stort antal andra läkemedel.

Sammanfattningsvis har iloperidon en avsevärd arytmogen potential, vilket blir tydligt om alla tillgängliga icke-kliniska och kliniska uppgifter beaktas (inräknat den grundligt genomförda QTc-studien, det totala kliniska programmet samt fallen av hjärtrelaterade/plötsliga oförklarade dödsfall i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning).

Vad gäller det komplexa orsakssambandet mellan exponering för iloperidon och händelser såsom torsade de pointes, däribland okända och stokastiska delar och delar som omfattas av oförutsebara variationer, anses det att de föreslagna åtgärderna för riskminimering inte i tillräcklig grad skulle avhjälpa den identifierade risken i klinisk praxis. Förslaget att utföra EKG-mätningarna vid det uppskattade Tmax-värdet skulle till exempel missa det faktiska Tmax-värdet på grund av inre och yttre faktorer, vilket skulle leda till en underskattad QTcF-förlängning.

Av praktiska skäl (t.ex. tillgång till kardiologer med lämplig utbildning) kan det även ifrågasättas om en korrekt implementering av hela uppsättningen åtgärder i samtliga kliniska situationer skulle vara möjlig, vilket även togs upp av experterna under ad hoc-mötet.

Iloperidon är förknippat med extrapyramidala effekter, även om de är måttliga. I synnerhet rapporterades akatisi vid lägre frekvenser hos de patienter som behandlades med iloperidon än hos de patienter som fick de aktiva jämförelseläkemedlen i de inlämnade prövningarna med aktiva kontroller, där jämförelseläkemedlen var antipsykotika med erkänt liten sannolikhetsgrad för att orsaka akatisi vid de studerade doserna.

Såsom angetts för effekten uppfyller inte den indirekta jämförelsen av akatisi, som sökanden föreslagit, de metodologiska normerna för systematiska granskningar (såsom en heltäckande sökstrategi, transparenta och reproducerbara inklusionskriterier), vilket begränsar tillförlitligheten av de slutsatser som kan dras på grundval av detta.

Iloperidon är också förknippat med en kliniskt signifikant ökning av kroppsvikten.

Sammanfattningsvis har inte iloperidons säkerhet påvisats i tillräcklig grad.

Skäl till avslag

Skälen är följande:

- Mot bakgrund av alla tillgängliga icke-kliniska och kliniska uppgifter (inräknat den grundligt genomförda QTc-studien, det totala kliniska programmet och fallen av hjärtrelaterade/plötsliga oförklarade dödsfall i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning) har iloperidon en avsevärd och exponeringsberoende arytmogen potential. Det anses att de föreslagna åtgärderna

för riskminimering inte i tillräcklig grad skulle avhjälpa den identifierade risken i detta specifika fall. Iloperidons säkerhet har därför inte påvisats i tillräcklig grad.

- Vidare har iloperidon en måttlig effekt. Det har även visat sig ha en fördröjd insättning av effekten, vilket är ett stort problem vid behandlingen av akuta exacerbationer av schizofreni. Därför, och efter att ha beaktat den totala säkerhets- och effektprofilen för iloperidon, kan ingen patientpopulation identifieras där nyttan av behandling anses vara större än de stora säkerhetsproblemen.

Utifrån det föregående anses nytta-riskförhållandet för iloperidon vara negativt.

CHMP anser i enlighet med artikel 12 i förordning (EG) nr 726/2004 att säkerheten inte har blivit korrekt eller tillräckligt påvisad för det ovanstående läkemedlet.

Kommittén för humanläkemedel har därför rekommenderat avslag på ansökan om ett godkännande för försäljning för Fanaptum.