

Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) engedélyezi a VRAYLAR® (cariprazine) használatát a major depressziós betegek kiegészítő kezelésére

- Az engedély a VRAYLAR® negyedik indikációjára vonatkozik és a készítménynek az antidepresszív gyógyszeres terápia (ADT) mellett alkalmazott major depresszió (MDD) kezelésben bizonyított hatásosságán és jó tolerálhatóságán alapul, a tünetek javulását eredményezve az ADT mellett placeboval kezelt betegekhez képest
- Az egyes, meghatározott kedélybetegségekre kifejlesztett VRAYLAR® jelenleg az FDA által elfogadott első és egyetlen dopamin és szerotonin parciális agonista, ami a depresszió leggyakoribb előfordulásainak kezelésére kapott engedélyt az MDD kiegészítő terápiájaként, valamint az I-es típusú bipoláris zavarhoz kapcsolódó depressziós epizódok kezeléseként
- Az Egyesült Államokban élő minden ötödik személy fog major depresszióban szenvedni élete során és közülük számos esetben csak részleges változás tapasztalható ADT kezelés során

Magyarország, Budapest – 2022. december 19. – A Richter Gedeon Nyrt. („Richter”) partnere, az AbbVie („AbbVie”) a mai napon közzétette, hogy az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) jóváhagyta, hogy a VRAYLAR® (cariprazine) használatát kiterjesszék azon felnőttekre, akiket antidepresszánsokkal kezelnek major depresszió (MDD) ellen. Ez az új indikáció a hatásosságot és a jó tolerálhatóságot megalapozó klinikai vizsgálatok adatain nyugszik és új lehetőséget teremt azon felnőttek számára, akiknél csak részleges változás volt tapasztalható antidepresszánsal történő kezelés során.

„A cariprazine kezdeti fejlesztési szakaszában arra összpontosítottunk, hogy olyan molekulát találjunk, ami a dopamin D₃ receptoron hat és a pszichiátriai kórképek tüneteinek széles körét javíthatja,” - mondta Dr. Greiner István a Richter K+F igazgatója. „Azt követően, hogy az amerikai piacon a készítmény először a skizofrénia és a bipoláris zavar akut mániás és kevert epizódjainak kezelésére kapott engedélyt, nagy örömmel vettük, hogy a bipoláris depresszió és most, a major depresszió kiegészítő kezelésének engedélyezésével kiteljesedhetett a készítmény teljes potenciálja.”

Az MDD az egyik leggyakrabban előforduló mentális zavar az Egyesült Államokban, nagyjából minden ötödik felnőttet érint ez a betegség élete során.¹ Egy széleskörű, MDD-ben szenvedő felnőtteket vizsgáló amerikai kutatás szerint a betegek mintegy 50 százalékánál maradtak fenn depressziós tünetek az első antidepresszáns kezelést követően.² Ha bizonyos depressziós tünetek fennállnak egy antidepresszáns gyógyszerrel történő kezelés alatt, akkor egy másik készítménynek – amit gyakran kiegészítő kezelésnek neveznek – a terápiához történő hozzáadásával javulás érhető el.

„Azok a betegek, akik nem, vagy szinte alig reagálnak az általánosan megszokott terápiára, gyakran frusztrálnak érzik magukat, amiért bár többféle kezelést kipróbáltak, a tünetek továbbra is fennállnak. Ahelyett, hogy egy újabb standard antidepresszánsal próbálkoznának, a VRAYLAR® hatékony lehet a már meglévő alap kezelés kiegészítéseként, - mondta Dr. Gary Sachs a Signant Health klinikai alelnöke, a massachusetts-i központi kórház professzora és a fázis III klinikai vizsgálat vezetője. „Azoknak a felnőtt betegeknek, akik major depresszióban szenvednek, miután a megszokott antidepresszáns kezelésére nem reagálnak érdemi javulással, a jól meghatározott mellékhatás profillal rendelkező VRAYLAR® hatékony kiegészítő terápia lehet.”

A cariprazine-t az Amerikai Egyesült Államokban VRAYLAR® márkanéven forgalmazzák, ami MDD antidepresszáns terápiát kiegészítő kezelésre kapott jóváhagyást felnőtt betegek esetében. Az FDA korábban engedélyezte depressziós, akut mániás és kevert epizódok kezelésére az I-es típusú bipoláris zavarban, valamint felnőtt skizofrénia kezelésére is. A cariprazine a Richter Gedeon Nyrt. és az AbbVie közös fejlesztése, amivel világszerte több mint 20 klinikai vizsgálatban több mint 8000 beteget kezeltek már, és ezen klinikai vizsgálatokban a cariprazine hatásosságát és biztonságosságát számos pszichiátriai körképben értékelték.

„Számos beteg, aki major depresszióban szenved, nem tapasztalja a tüneteinek napi szinten érezhető javulását,” - mondta dr. Thomas Hudson, az AbbVie első alelnöke, a Kutatás-fejlesztésért felelős Orvostudományi Igazgatója. „A VRAYLAR® ma bekövetkezett engedélyezése fontos új terápiás lehetőségként ad választ egy kritikus, kielégítetlen terápiás igényre. Az AbbVie elkötelezett az új megoldások előmozdítása és fejlesztése mellett a komplex neuropszichiátriai betegségekben szenvedők számára.”

Az engedélyezést támogató klinikai program legfontosabb adatai:

- Egy fázis III vizsgálatban (3111-301-001) a cariprazine 1,5 mg + ADT-vel kezelt betegek klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) összpontszámában a hatodik hét végére a placebo + ADT-vel kezelt betegekhez képest. Egy második, regisztrációt lehetővé tevő vizsgálatban (RGH-MD-75), a cariprazine 2-4,5 mg/nap (átlagos dózis 2,6 mg) + ADT-vel kezelt betegek mutattak klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást a MADRS összpontszámában a 8. hét végére a placebo + ADT-vel kezelt betegekhez képest.
- A 6 és 8 hetes vizsgálatokban a cariprazine általánosságban jól tolerált volt. Az átlagos súlyváltozás < 2lbs (kb. 0,9 kg) volt, és a betegek ≤ 3%-nál volt ≥ 7%-os súlynövekedés.
- A VRAYLAR® kezdő adagja 1,5 mg naponta. A klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően a napi adag 3 mg-ra emelhető a 15. napon. A klinikai vizsgálatokban az adag 14. napnál előbbi növelése a mellékhatások gyakoribb előfordulását eredményezte. A maximális ajánlott dózis 3 mg/nap.
- A leggyakoribb mellékhatások (≥ 5% előfordulás és legalább duplája a placebo karon tapasztaltnál) melyek a klinikai aMDD vizsgálatokban előfordultak:
 - o akathisia, hányinger és álmatlanság a javasolt dózistartományban a 6 hetes, fix dózisú vizsgálatokban,
 - o akathisia, nyugtalanság, fáradtság, szorulás, hányinger, megnövekedett étvágy, szédülés, álmatlanság és extrapiramidális tünetek a 8 hetes, flexibilis dózisú vizsgálatokban, egy 14 napnál korábbi dózisémelést követően.

MDD – Háttér adatok

Az MDD az egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség az Amerikai Egyesült Államokban és olyan tünetek jellemzik, mint a mindent elnyomó szomorúság és/vagy érdektelenség érzése, ami nem múlik el két hét alatt.³ Megfelelő kezelés hiányában egyetlen MDD epizód 6-12 hónapos lefolyású lehet. Az MDD jelentős képességcsökkenéssel járhat, ami kedvezőtlenül befolyásolhatja a személyes kapcsolatokat és az életminőséget általánosságban.⁴ Globális szinten a normális életvitelt ellehetetlenítő állapot egyik vezető oka és élethosszig tartó tüneteket okoz a felnőttek mintegy 20 százalékánál az Egyesült Államokban. A tünetek között lehet nyomott hangulat, örömtelenség, az érdeklődés lecsökkenése bármilyen tevékenység iránt, a betegek értéktelenség érezhetik magukat, energia hiányának érzete alakulhat ki náluk, gyenge összpontosítási képesség, étvágyban és az alvásban következhetnek be változások, visszatérő öngyilkossági gondolatok is felmerülhetnek, fáradtságérzés és lassú mozgás vagy beszéd jellemezheti őket.³ A betegség gazdasági terhet az Egyesült Államokban 2020-ban 326 milliárd dollárra tették.⁶

3111-301-001 klinikai vizsgálat – Háttér adatok

A 3111-301-001 kódjelű vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált multicentrikus klinikai vizsgálat volt, amelyben 751 beteg vett részt az Amerikai Egyesült Államokból, Bulgáriából, Észtországból, Németországból, Magyarországról, Ukrajnából és az Egyesült Királyságból. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be egy 14 napos szűrési periódus után, akik az antidepresszív gyógyszer monoterápiára (ADT) nem megfelelően reagáltak. A betegeket egyenlő arányban (1:1:1) három kezelési csoportba osztották be. Az első csoport 1,5 mg/nap cariprazine + antidepresszáns kezelést, a második 3 mg/nap cariprazine + antidepresszáns kezelést, a harmadik pedig placebo + antidepresszáns kezelést kapott. A gyógyszert hat héten át naponta kapták a betegek, tovább folytatva azt az antidepresszáns kezelést is, amelyre nem alakult ki korábban megfelelő klinikai válasz. A cariprazine 3 mg + ADT-vel kezelt betegek MADRS összpontszáma nagyobb javulást mutatott a hatodik héten a placebo + ADT-vel kezelt betegekhez képest, de nem érte el a statisztikai szignifikanciát.

RGH-MD-75 klinikai vizsgálat – Háttér adatok

Az RGH-MD-75 egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, flexibilis dózisokat alkalmazó multicentrikus klinikai vizsgálat 808 résztvevővel az Amerikai Egyesült Államokból, Észtországból, Finnországból, Szlovákiából, Ukrajnából és Svédországból. A vizsgálatba beválasztható betegek a 7-14 napos szűrési és a meg nem engedett gyógyszerek kiürülését szolgáló időszakot követően léptek a 8 hetes kettős vak kezelési periódusba, ahol folytatták korábbi antidepresszáns kezelésüket és emellé véletlenszerűen (1:1:1) kaptak kiegészítő cariprazine kezelést 1-2 mg/nap dózisban, 2-4,5 mg/nap dózisban vagy placebót. Az RGH-MD-75 klinikai vizsgálat eredményeit a *Journal of Clinical Psychiatry* című szakfolyóiratban közzé tették.⁷ A cariprazine 1-2 mg/nap + ADT-vel kezelt betegek MADRS összpontszáma nagyobb javulást mutatott a nyolcadik héten a placebo + ADT-vel kezelt betegekhez képest, de nem érte el a statisztikai szignifikanciát.

VRAYLAR® (cariprazine) – Háttér adatok

A VRAYLAR® egy, szájon át, napi egy alkalommal szedhető, atípusos antipszichotikum, amelyet major depresszióval diagnosztizált felnőtt betegek (1,5 vagy 3 mg/nap dózissal) kiegészítő kezelésére, az I. típusú bipoláris betegséghez társuló depresszióval (bipoláris depresszióval) diagnosztizált (1,5 és 3 mg/nap dózissal) betegek kezelésére, valamint az I. típusú bipoláris betegséghez társuló mániás vagy kevert epizódokkal diagnosztizált (3 és 6 mg/nap közötti dózissal) betegek akut kezelésére engedélyeztek. A VRAYLAR® emellett

skizofréniában szenvedő felnőtt betegek kezelésére (1,5 és 6 mg/nap közötti dózissal) is engedélyt kapott.

Habár a VRAYLAR[®] hatásmechanizmusa nem ismert, hatásossága több effektus kombinációjaként jelentkezhet: parciális agonista a központi dopamin D₂ és az 5-HT_{1A} szerotonin receptorok esetében, míg antagonistá hatást fejt ki az 5-HT_{2A} szerotonin receptorokon. A VRAYLAR[®]-on végzett farmakodinámiás vizsgálatok szerint a cariprazine a D₃, D₂ dopamin és az 5-HT_{1A} szerotonin receptorokhoz magas affinitással kötődő, parciális agonista hatásmechanizmussal rendelkezik. A VRAYLAR[®] in vitro kísérletek által igazoltan akár 8-szoros affinitással kötődik a dopamin D₃ receptorokhoz, mint a dopamin D₂ receptorokhoz. A VRAYLAR[®] antagonistá hatást fejt ki a szerotonin 5-HT_{2B} és az 5-HT_{2A} receptorokon, melyekhez magas és közepes affinitással kötődik, akárcsak a H₁ hisztamin receptorokon. A VRAYLAR[®] alacsonyabb kötődési affinitással rendelkezik az 5-HT_{2C} szerotonin és az α_{1A}-adrenerg receptorokhoz és érdemben nem kötődik a muszkarin típusú kolinerg receptorokhoz.⁸ Ezeknek az in vitro kísérletek által igazolt adatoknak a klinikai jelentősége nem ismert.

A VRAYLAR[®]-t a Richter Gedeon Nyrt. és az AbbVie közös fejlesztése. Az AbbVie felelős az Egyesült Államokban, Kanadában, Japánban, Tajvanban és egyes latin-amerikai országokban (Argentína, Bolívia, Brazília, Chile, Columbia, Ecuador, Mexikó, Peru és Venezuela) történő értékesítésért.

További információkért kérjük, látogassa meg a www.vraylar.com honlapot.

Richter – Háttér adatok

A budapesti székhelyű Richter Gedeon Nyrt. (www.gedeonrichter.com) az egyik legnagyobb közép-kelet-európai gyógyszeripari vállalat, amely Nyugat-Európában, Kínában, Latin-Amerikában, valamint Ausztráliában is közvetlen piaci jelenlétet épített ki. A 2021. év végén a 4,4 MrdEUR (5,0 MrdUSD) tőzsdei értékkel bíró vállalat ugyanebben az évben mintegy 1,8 MrdEUR (2,1 MrdUSD) konszolidált árbevételre ért el. A Társaság termékpalalettája számos fontos terápiás területet – nőgyógyászati, központi idegrendszeri, szív- és érrendszeri – ölel fel. A Közép-Kelet Európa legnagyobb K+F központjával rendelkező vállalatnál az eredeti kutatás a központi idegrendszer megbetegedéseire irányul. Széleskörűen elismert szteroid-kémiai ismeretei révén a Richter a világ egyik legjelentősebb vállalata a nőgyógyászat területén. A Társaság jelentős erőforrásokat fordít bioszimiláris termékek fejlesztésére is..

További információ:

Befektetők:

Ördög Katalin: +36 1 431 5680

Sajtó:

Beke Zsuzsa: +36 1 431 4888

Bibliográfia:

1. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(4):336-346.
2. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40.
3. National Institute of Mental Health (2022). Depression. Available at: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>. Accessed December 2022.
4. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. [Updated 2022 Jun 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>. Accessed December 2022.
5. Friedrich MJ. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA*. 2017;317(15):1517.
6. Greenberg P, Fournier AA, Sistsky T, et al. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(6):653-65.
7. Durgam S, Earley W, Guo H, et al. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(3):371-8.
8. VRAYLAR. Package insert. Allergan USA, Inc; 2022.