

## Egy fázis 3 klinikai vizsgálat igazolta a cariprazine (VRAYLAR®) hatásosságát kiegészítő kezelésként a major depresszióban szenvedő betegeknél

- A 3111-301-001 kódjelű 3. fázisú klinikai vizsgálat elérte elsődleges végpontját és a placeboval kezeltékhez képest statisztikailag szignifikáns változást eredményezett a cariprazine-nal (VRAYLAR®) kezelt betegek esetében a Montgomery-Asberg Depresszióértékelő Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MADRS) összpontszámában mérve a hathetes kezelés végén
- A második fázis 3 klinikai vizsgálatban (3111-302-001) a cariprazine kezelés a depressziós tünetek számszaki javulását mutatta placebohoz képest a hathetes kezelés végén a MADRS összpontszámában mérve, de a különbség nem lett statisztikailag szignifikáns
- A biztonságosságra vonatkozó adatok megfeleltek a cariprazine különféle javallatokban való alkalmazásából már ismert biztonságossági profilnak, új biztonságossági problémát nem azonosítottak

**Magyarország, Budapest – 2021. október 29.** – A Richter Gedeon Nyrt. partnere, az AbbVie, a mai napon közzétette két, a major depresszióban (MDD) alkalmazott cariprazine (VRAYLAR®) kiegészítő kezelés hatásosságát és biztonságosságát értékelő fázis 3 klinikai vizsgálatának előzetes eredményeit (3111-301-001 és 3111-302-001 kódjelű klinikai vizsgálatok). A 3111-301-001-es vizsgálatban a cariprazine a placebo kezeléshez képest statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a Montgomery-Asberg-féle Depresszióértékelő Skála (MADRS) összpontszámának változásában a hathetes kezelés végére. A napi 1,5 mg cariprazine-nal kezelt betegek hatodik kezelési héten mért MADRS összpontszáma javult a placebo kezelést kapó betegekéhez képest (p-érték: 0,0050), és a napi 3 mg cariprazine-nal kezelt betegek MADRS összpontszáma is javulást mutatott a hatodik kezelési héten a placebohoz képest, de ez nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (p-érték: 0,0727). A 3111-302-001 vizsgálatban a cariprazine a depressziós tüneteket értékelő MADRS összpontszámot javította a hatodik kezelési héten a placeboval összevetve, azonban az elsődleges végponton sem a napi 1,5 mg-os, sem a napi 3 mg-os dózis nem ért el statisztikai szignifikanciát.

Egy korábban már publikált törzskönyvezési-célú fázis 2/3 vizsgálatban (RGH-MD-75) a már megkezdett antidepresszív gyógyszerterápia mellé adott napi 2,0-4,5 mg közötti flexibilis dózisokban alkalmazott 8-hetes cariprazine kezelés statisztikailag szignifikáns javulást ért el placebohoz képest (p-érték: 0,0114).

A 3111-301-001 és az RGH-MD-75-ös klinikai vizsgálatok pozitív eredményeire, valamint az összes rendelkezésre álló adatra alapozva az AbbVie kiegészítő engedélykérelmet (supplemental New Drug Application, sNDA) tervez benyújtani az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatalához (FDA), hogy a cariprazine használatát kiterjesszék az MDD kiegészítő kezelésére.

„Nagyon büszkék vagyunk arra, hogy a második fázis 3 klinikai vizsgálat statisztikailag szignifikáns és klinikai szempontból releváns eredményt mutatott egy ilyen jelentős, kezelésre nem reagáló betegcsoport számára” – mondta Orbán Gábor, a Richter Gedeon Nyrt. vezérigazgatója. „Ez az eredmény egy lépéssel közelebb visz a major depresszióknak egy lehetséges innovatív kiegészítő kezeléséhez.”

A cariprazine biztonságosságára vonatkozó eredmények mindhárom vizsgálatban megfeleltek a különféle javallatokban történő használatból már ismert biztonságossági profilnak és nem azonosítottak új biztonságossági problémát. A hathetes vizsgálati időtartam alatt a cariprazine-nal kezelt csoportokban a leggyakoribb, legalább a betegek 5%-ánál előforduló mellékhatások a következők voltak: akathisia, hányinger, álmatlanság, fejfájás és aluszékonyság.

A 3111-301-001 és a 3111-302-001 klinikai vizsgálatok részletes eredményei különböző orvosi konferenciákon kerülnek majd bemutatásra.

Az MDD egy gyakori betegség, ami az Amerikai Egyesült Államokban 19 millió embert érint, fiatalokat és időseket egyaránt.<sup>1</sup> Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a depressziót a normális életvitelt ellehetetlenítő állapot vezető okai közül harmadikként, és a globális betegségteher egyik jelentős komponenseként tartja számon. A tünetek között lehet nyomott hangulat, örömtelenség, érdeklődés elvesztése, az étvágyban, testsúlyban és az alvásban bekövetkező változások, pszichomotoros nyugtalanság, energia hiányának érzete, döntésképtelenség, a betegek értéktelennek érezhetik magukat és öngyilkossági gondolatok is felmerülhetnek.<sup>2</sup> Az Amerikai Egyesült Államokban az első depressziós epizód alkalmával a betegek átlagosan 26 évesek.<sup>3</sup> A betegség gazdasági terhet 211 milliárd dollárra teszik.<sup>4</sup>

A cariprazine-t az Amerikai Egyesült Államokban VRAYLAR<sup>®</sup> márkanéven forgalmazzák, amit az FDA az I-es típusú bipoláris zavar depressziós, illetve akut mániás és kevert epizódok kezelésére, valamint felnőtt betegek esetében skizofrénia kezelésére engedélyezett. A cariprazine-t a Richter Gedeon Nyrt. és az AbbVie közösen fejleszti. Világszerte több mint 8000 beteg több mint 20 klinikai vizsgálat során részesült ilyen kezelésben, melyek a cariprazine hatásosságát és biztonságát számos pszichiátriai körképen értékelték.

#### **A 3111-301-001 és a 3111-302-001 klinikai vizsgálat - Háttér adatok**

A 3111-301-001 kódjelű vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált multicentrikus klinikai vizsgálat volt, amelyben 759 beteg vett részt az Amerikai Egyesült Államokból, Bulgáriából, Észtországból, Németországból, Magyarországról, Ukrajnából és az Egyesült Királyságból. A 3111-302-001 egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált multicentrikus klinikai vizsgálat volt 752 résztvevővel az Amerikai Egyesült Államokból, Kanadából, Csehországból, Finnországból, Lengyelországból, Szerbiából és Szlovákiából. Mindkét vizsgálatba olyan betegeket vontak be egy 14 napos szűrési periódus után, akik az antidepresszív gyógyszer monoterápiára nem kielégítően reagáltak. A betegeket egyenlő arányban (1:1:1) három kezelési csoport egyikébe választották be véletlenszerűen. Az első csoport 1,5 mg/nap cariprazine + antidepresszáns kezelést, a második 3 mg/nap cariprazine + antidepresszáns, a harmadik pedig placebo + antidepresszáns kezelést kapott. A gyógyszert hat héten át naponta kapták a betegek folytatva azt az antidepresszáns kezelést, amelyre nem alakult ki korábban megfelelő klinikai válasz.

#### **Az RGH-MD-75 klinikai vizsgálat - Háttér adatok**

Az RGH-MD-75 egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, flexibilis dózisokat alkalmazó multicentrikus klinikai vizsgálat 808 nem bent fekvő 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 antidepresszáns kezelésüket és emellé véletlenszerűen (1:1:1) kaptak kiegészítő cariprazine kezelést 1-2 mg/nap dózisban, 2-4,5 mg/nap dózisban vagy placebot. A kettős vak kezelést követően a betegek egyhetes biztonsági nyomon követése is megtörtént. Az RGH-MD-75 klinikai vizsgálat eredményei a *Journal of Clinical Psychiatry* című szakfolyóiratban jelentek meg.<sup>5</sup>

A 3111-301-001, 3111-302-001 és az RGH-MD-75 jelű klinikai vizsgálatokról további információ elérhető a [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) internetes címen.

### **VRAYLAR® (cariprazine) – Háttér adatok**

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

Habár a VRAYLAR® hatásmechanizmusa nem ismert, hatásossága több effektus kombinációjaként jelentkezhet: parciális agonista a központi dopamin D<sub>2</sub> és az 5-HT<sub>1A</sub> szerotonin receptorok esetében, míg antagonistá hatást fejt ki az 5-HT<sub>2A</sub> szerotonin receptorokon. Farmakodinámiai vizsgálatok szerint a cariprazine a D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> dopamin és az 5-HT<sub>1A</sub> szerotonin receptorokhoz magas affinitással kötődő, parciális agonista hatásmechanizmussal rendelkezik. A cariprazine *in vitro* kísérletek által igazoltan akár 8-szoros affinitással kötődik a dopamin D<sub>3</sub> receptorokhoz, mint a dopamin D<sub>2</sub> receptorokhoz. A cariprazine antagonistá hatást fejt ki a szerotonin 5-HT<sub>2B</sub> és az 5-HT<sub>2A</sub> receptorokon, melyekhez magas és közepes affinitással kötődik, akárcsak a H<sub>1</sub> hisztamin receptorokon. A VRAYLAR® alacsonyabb kötődési affinitással rendelkezik az 5-HT<sub>2C</sub> szerotonin és az α<sub>1A</sub>-adrenerg receptorokhoz és érdemben nem kötődik a muszkarin típusú kolinerg receptorokhoz. Ezeknek az *in vitro* kísérletek által igazolt adatoknak a klinikai jelentősége nem ismert.

A VRAYLAR®-t a Richter Gedeon Nyrt. és az AbbVie közösen fejlesztették. 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 látogassa meg a [www.vraylar.com](http://www.vraylar.com) oldalt.

### **FONTOS BIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ - VRAYLAR®(cariprazine)**

#### **FIGYELEM: FOKOZOTT MORTALITÁS IDŐSKORI DEMENCIÁHOZ TÁRSULÓ PSZICHÓZIS ESETÉN; továbbá ÖNGYILKOSSÁGI GONDOLATOK ÉS VISELKEDÉS**

**Idős betegek demenciához társuló pszichózisának kezelése antipszichotikummal emelkedett halálozási kockázattal jár. VRAYLAR® nem engedélyezett demenciához társuló pszichózis kezelésére.**

**Az antidepresszívumok szedése az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos viselkedés fokozott kockázatával járt gyermekeken és fiatal felnőtteken végzett rövidtávú vizsgálatokban. Kérjük, hogy az antidepresszívummal kezelt betegeknél kövesse figyelemmel a klinikai állapot romlását, illetve az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos viselkedés megjelenését. A VRAYLAR® biztonságosságát és hatásosságát még nem állapították meg pediátriai betegeknél.**

**Ellenjavallatok:** a VRAYLAR® ellenjavallt ismert túlérzékenység esetén. Az allergiás reakciók: kiütés, viszketés, csalánkiütés vagy egyéb, angioödémára utaló tünetek.

**Cerebrovaszularis mellékhatások, beleértve a stroke-ot is:** Antipszichotikumokkal végzett klinikai vizsgálatokban a cerebrovaszularis mellékhatások (beleértve a fatális kimenetelű történéseket is) előfordulási gyakorisága demenciában szenvedő idős betegeknél

emelkedett volt placebóhoz képest. A VRAYLAR® nem engedélyezett demenciához társuló pszichózis kezelésére.

**Neuroleptikus malignus szindróma (NMS):** Az NMS az antipszichotikumok alkalmazásával összefüggésben jelentkező, potenciálisan halálos kimenetelű tünetegyüttes. Az NMS-re jellemző klinikai tünetek: rendkívül magas láz, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot, vegetatív labilitás. További tünetek lehetnek még: emelkedett kreatinin foszfokináz szint, myoglobinuria (rhabdomyolysis) és akut veseelégtelenség. Az antipszichotikum azonnali felfüggesztésével, intenzív tüneti terápiával és monitorozással kezelendő.

**Tardiv dyskinesia (TD):** A TD (potenciálisan irreverzibilis akaratlan dyskinesiaival járó szindróma) kialakulásának kockázata, és annak a valószínűsége, hogy irreverzibilissé válik a terápia időtartamával és a kumulatív dózissal együtt emelkedhet. A szindróma kialakulhat relatív rövid kezelést követően, akár alacsony dózisoknál, illetve a terápia abbahagyása után is. Ha a TD jelei és tünetei jelentkeznek, a kezelés felfüggesztését mérlegelni kell.

**Későn fellépő mellékhatások:** Mellékhatások több héttel a VRAYLAR® kezelés megkezdését követően is megjelenhetnek, feltehetően amiatt, mivel a cariprazine és fő metabolitjainak plazma szintje a kezelés során akkumulálódik. Ennek következtében a mellékhatások előfordulása a rövid távú vizsgálatokban nem feltétlenül tükrözi a hosszabb távú expozíciók utáni arányokat. A mellékhatások, köztük az extrapiramidális tünetek (EPS) illetve az akathisia és a terápiás válasz monitorozása szükséges a VRAYLAR® kezelés megkezdése után néhány héttig, valamint minden dóziszemeléskor. Mérlegelendő a dózis csökkentése vagy a kezelés abbahagyása.

**Metabolikus változások:** az atípusos antipszichotikumokkal történő terápia metabolikus változásokat okozhat, mint például:

- **Hyperglykaemia és diabetes mellitus:** Hyperglykaemia, néhány esetben ezzel összefüggésbe hozható ketoacidosis vagy hyperosmolaris kóma vagy haláleset előfordulását jelentették atípusos antipszichotikumokkal kezelt betegeknél. Az éhgyomri vércukorszintet a terápia megkezdése előtt vagy röviddel azután ellenőrizni kell, hosszútávú kezelés esetén pedig rendszeres kontroll szükséges.
- **Dyslipidemia:** Az atípusos antipszichotikumok kóros lipid elváltozásokat okoznak. Éhgyomri lipidértékek ellenőrzése a terápia megkezdése előtt vagy röviddel azután, majd ezek rendszeres kontrollja szükséges.
- **Testtömeg-növekedés:** VRAYLAR® kezelés során testtömeg-növekedés figyeltek meg. Kezelés megkezdésekor, majd utána rendszeres testtömeg kontroll szükséges.

**Leukopenia, neutropenia és agranulocytosis:** Leukopenia/neutropenia eseteket figyeltek meg antipszichotikumok alkalmazásakor, beleértve a VRAYLAR®-t is. Agranulocytosis eseteket (beleértve a fatális kimenetelű eseteket is) jelentettek más antipszichotikumokkal. Teljes vérkép monitorozása szükséges a már jelen lévő alacsony fehérvérsejt számmal (WBC)/abszolút neutrophil számmal rendelkező betegeknél, vagy az anamnézisben szereplő gyógyszer indukálta leukopenia/neutropenia esetében. VRAYLAR® kezelést azonnal fel kell függeszteni klinikailag szignifikáns WBC csökkenés első jelére, vagy súlyos neutropenias esetekben.

**Orthostaticus hypotensio és syncope:** Az atípusos antipszichotikumok orthostaticus hypotensiot és syncope-t okoznak, különös tekintettel a kezdeti feltittrálás alatt és dóziszemeléskor. Orthostaticus értékek monitorozása szükséges hypotensiora hajlamos betegeknél, és cardiovascularis/cerebrovascularis betegségben szenvedőkben.

**Elések:** A VRAYLAR® aluszékonyságot, orthostaticus hypotóniát, motoros és szenzoros instabilitást okozhat, ami eleséshez, illetve ennek következtében csonttöréshez vagy más sérüléshez vezethet. Azon betegeknél, akiknek olyan betegsége van, illetve olyan állapotban

van, vagy olyan gyógyszert szed, ami ezeket a hatásokat provokálhatja, végezzen elesési kockázat értékelést az antipszichotikum kezelés indításakor és ismételje meg hosszútávú kezelés esetén.

**Görcsroham:** VRAYLAR®-t körültekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében görcsroham szerepel, illetve olyan állapotokban, amelyek csökkentik a rohamküszöböt.

**Potenciális kognitív és motorikus károsodás:** somnolenciát figyeltek meg VRAYLAR® kezelés mellett. Szellemi koncentrációt igénylő tevékenységet (pl. veszélyes gépek vagy gépjármű üzemeltetését) végző betegek figyelmét erre fel kell hívni.

**Hőháztartási zavarok:** VRAYLAR® fokozott figyelemmel alkalmazandó olyan betegeknél, akik testhőmérséklet emelkedést okozó állapotoknak vannak kitéve (pl. megerősítő edzés, extrém forróság, dehidratáció vagy antikolinerg terápia együttes alkalmazása).

**Dysphagia:** Az antipszichotikus kezelést – a VRAYLAR®-t is beleértve – összefüggésbe hozták elégtelen nyelőcsőmotilitással és aspirációval. Óvatosan kell alkalmazni azon betegek esetében, akiknél fennáll az aspiráció veszélye.

**Gyógyszerkölcsonhatások:** Erős CYP3A4 inhibitorok növelik a VRAYLAR® koncentrációját, emiatt ajánlott a VRAYLAR® dózisének csökkentése. CYP3A4 induktorok együttes alkalmazása nem ajánlott.

**Mellékhatások:** a klinikai vizsgálatok során leggyakrabban jelentkezett mellékhatások (≥5% és legalább kétszeres érték placebohoz viszonyítva) az alábbi listában található.

- **Skizofréria:** a mellékhatások előfordulási gyakorisága az ajánlott dózistartományban (VRAYLAR® 1,5-3 mg/nap és 4,5-6 mg/nap vs. placebo): extrapyramidalis tünetek (15%, 19% vs 8%) és akathisia (9%, 13% vs 4%).
- **Bipoláris mánia:** a mellékhatások előfordulási gyakorisága az ajánlott dózistartományban (VRAYLAR® 3-6 mg/nap vs placebo): extrapyramidalis tünetek (26% vs 12%), akathisia (20% vs 5%), hányás (10% vs 4%), dyspepsia (7% vs 4%), somnolencia (7% vs 4%), and nyugtalanság (7% vs 2%).
- **Bipoláris depresszió:** Az incidenciák az ajánlott dózisoknál (VRAYLAR® 1,5 mg/nap vagy 3 mg/nap vs placebo): hányinger (7%, 7% vs 3%), akathisia (6%, 10% vs 2%), nyugtalanság (2%, 7% vs 3%), és EPS (4%, 6% vs 2%).

**További információért, kérjük olvassa el a teljes USA Alkalmazási Előíratot, beleértve a Bekeretezett Figyelmeztetést és a betegtájékoztatót.**

#### **Richter – Háttér adatok**

A budapesti székhelyű Richter Gedeon Nyrt. ([www.richter.hu](http://www.richter.hu)) az egyik legnagyobb közép-kelet-európai gyógyszeripari vállalat, amely Nyugat-Európában, Kínában, valamint Latin-Amerikában is közvetlen piaci jelenlétet épített ki. A 2020. év végén a 3,8 MrdEUR (4,7 MrdUSD) tőzsdei értékkel bíró vállalat mintegy 1,6 MrdEUR (1,8 MrdUSD) konszolidált árbevételt ért el ugyanebben az évben. A Társaság termékpallettája szinte valamennyi fontos terápiás területet – nőgyógyászati, központi idegrendszeri, szív- és érrendszeri – felöleli. 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.

**Hivatkozások:**

1. Abuse, S. (2020). Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2019 National Survey on Drug Use and Health. Available at: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt29393/2019NSDUHFFRPDFWHTML/2019NSDUHFFR1PDFW090120.pdf>. Accessed on August 31, 2021.
2. World Health Organization. (2021). Depression. Fact Sheet. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accessed on September 16, 2021.
3. Kessler RC, et al. *Psychol Med.* 2010;40:225-237.
4. Greenberg PE, et al. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(2):155-162.
5. Durgam S, Earley W, Guo H, Li D, Németh G, Laszlovszky I, Fava M, Montgomery SA. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2016 Mar;77(3):371-8. doi: 10.4088/JCP.15m10070. PMID: 27046309.

**További információ:****Befektetők:**

Ördög Katalin

+36 1 431 5680

**Sajtó:**

Beke Zsuzsa

+36 1 431 4888

