

PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN ATTEIKUMA PAMATOJUMS, KO IESNIEGUSI
EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

Zinātniskie secinājumi

Movectro zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

- Kvalitāte

Movectro kvalitāte ir adekvāti noteikta. Kopumā reģistrācijas apliecībai tika iesniegta apmierinoša ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija. Netika konstatētas nozīmīgas novirzes no ES un Starptautiskās konferences par cilvēkiem paredzēto zāļu reģistrācijas tehnisko prasību saskaņošanu (*ICH*) prasībām.

- Neklīniskās īpašības

Kladribīna neklīniskās īpašības ir adekvāti dokumentētas un atbilst pieteikuma pamatošanas prasībām.

- Efektivitātes jautājumi

Kladribīna efektivitāte uz recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi (RRMS) ir novērtēta atsevišķā centrālajā pētījumā, dubultaklā, placebo kontrolētā multicentru III fāzes pētījumā (*CLARITY*) un atbalstošā dubultaklā, placebo kontrolētā viena centra II fāzes pētījumā (*Scripps-C*). *Scripps-C* pētījumā tika pārbaudīta kopējā kumulatīvā deva 2,1 mg/kg parenterālai lietošanai (lietots subkutāni), bet *CLARITY* pētījumā tika lietotas kumulatīvās devas 3,5 mg/kg un 5,25 mg/kg iekšķīgai lietošanai (tabletes). Paredzētās mērķa indikācijas pacientu grupai un ar paredzēto sastāvu iekšķīgai lietošanai netika veikti devas noteikšanas pētījumi.

III fāzes pētījuma galvenais mērķis bija novērtēt kritērijiem atbilstošu recidīva biežumu pēc 96 nedēļām kladribīnam, kas tiek lietots kumulatīvās devās 3,5 mg/kg un 5,25 mg/kg, salīdzinājumā ar placebo. Laiks līdz invaliditātes progresijai (šī pētījuma klīniski ļoti atbilstošs sekundārais pētījuma rezultāts) tika mērīts, ņemot vērā 3 mēnešu ilgstošās izmaiņas Paplašinātās invaliditātes stāvokļa skalas (*Expanded Disability Status Score – EDSS*) rādītājā. Attiecībā uz sākotnējām analizēm statistiski nozīmīgs uzlabojums tika uzrādīts kladribīna devām 3,5 mg/kg un 5,25 mg/kg visos pētījuma rezultātos. Tomēr mazāka deva uzrādīja līdzvērtīgu vai pat labāku klīniski atbilstošu rezultātu lielākajai daļai parametru, salīdzinot ar lielāku devu.

Primārais pētījuma rezultāts (kritērijiem atbilstošais recidīva biežums pēc 96 nedēļām) tika samazināts ar statistiski nozīmīgu atšķirību abām aktīvajām ārstēšanas grupām ($p < 0,001$), salīdzinot ar placebo. Attiecībā uz laiku līdz invaliditātes progresijai visas pacientu grupas analizēm tika sasniegts statistisks nozīmīgums, kas pārsniedza placebo. Tomēr pilnīga ietekme uz invaliditātes progresiju ir ar apšaubāmu klīnisko atbilstību. Saskaņā ar *CHMP* vadlīnijām par multiplās sklerozes ārstēšanai paredzēto medikamentu klīnisko izmeklēšanu (*CPMP/EWP/561/98* 1. pārstr. izd.) vispiemērotākais parametrs multiplās sklerozes slimību modificējošām zālēm ir invaliditātes palielināšanās, un recidīva biežumu nevar uzskatīt par slimības progresijas aizstājēju.

Pamatojoties uz *CLARITY* pētījuma sākuma īpašībām, pētījumā iesaistītajā pacientu grupā bija pacienti ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi, nevis pacienti, kuriem ir nelieli traucējumi ar zemu slimības aktivitāti. Tiek uzskatīts, ka zema riska pacientu grupā efektivitātes rezultātiem jābūt nelieliem. *CHMP* pieprasīja pieteikuma iesniedzējam definēt ierobežotu mērķa pacientu grupu ar augstu slimības aktivitāti, attiecībā uz kuru par pieņemamāku būtu uzskatāms nelabvēlīgs drošības profils. Tāpēc pieteikuma iesniedzējs ieteica tālāk minēto ierobežotās mērķa pacientu grupas indikāciju.

Zāles *MOVECTRO* ir indicētas kā slimību modificējošas zāles recidivējoši remitējošai multiplai sklerozei šādiem pacientiem:

- pacientiem ar augstu slimības aktivitāti un/vai slimības progresijas risku, kuriem norādīti 2 vai vairāki recidīvi pēdējā gada laikā un viens vai vairāki T1 gadolīnija pastiprinoši bojājumi, vai
- pacientiem, kuri nepanes beta interferona vai glatiramera acetāta terapijas.

Tikai 41 pacients placebo grupā un 50 pacienti kladribīna 3,5 mg/kg grupā atbilda augstas slimības aktivitātes (*HAD*) pacientu grupas kritērijiem. Šajā nelielajā pacientu grupā statistiski nozīmīgi un klīniski atbilstoši rezultāti var tikt uzrādīti primārajam pētījuma rezultātam — recidīvu biežumam gada laikā. Kritērijiem atbilstošais recidīvu biežums gada laikā bija 0,22 kladribīna 3,5 mg/kg ārstēšanas grupai un 0,67 placebo grupai ($p < 0,001$). Laiks līdz invaliditātes progresijai neuzrādīja statistisku nozīmīgumu. Ir atzīmēts, ka šajā augstas slimības aktivitātes pacientu apakšgrupā varētu iekļaut atbilstošu pacientu daļu, kas pētījuma sākumposmā nepakļaujas ārstēšanai ar slimību modificējošām zālēm un kam līdzvērtīgu rezultātu varētu sasniegt ar apstiprinātām slimību modificējošām zālēm.

Attiecībā uz pacientiem, kuri nepanes beta interferona vai glatiramera acetāta terapijas, tikai neliels to skaits ir iepriekš lietojis slimību modificējošas zāles — aptuveni 30% katrā ārstēšanas grupā. No šī pētījuma tika izslēgti pacienti, kuri iepriekš nebija reaģējuši uz ārstēšanu ar divām vai vairākām slimību modificējošām zālēm. Rezultātā tikai 44 pacienti, kuri nepanes ārstēšanu, tika iekļauti placebo grupā, bet 45 pacienti, kuri nepanes ārstēšanu, tika iekļauti 3,5 mg/kg aktīvās ārstēšanas grupā. Pacienti tika iepriekš ārstēti aptuveni 19 mēnešus. Turklāt pacienti, kuri nepanes beta interferona vai glatiramera acetāta terapijas, var būt pacienti ar vidēju recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi vai bez augstas slimības aktivitātes, kuriem kladribīna risks nepārsniedz tā ieguvumus un kurus nav obligāti jāārstē ar kladribīnu. Tāpēc pacientu, kuri nepanes ārstēšanu, indikācija nevar būt adekvāti pamatota.

Drošības nolūkos MAH ieteica stingrāku ārstēšanas režīmu, kura gadījumā tikai pacienti ar normālu limfocītu skaitu vai rādītāju, kas nav sliktāks par 1. pakāpes CTCAE limfopēniju, būtu piemēroti atkārtotai ārstēšanai ar kladribīnu. CLARITY pētījuma pacientu apakšgrupā, kas atbilda šiem kritērijiem, bija iekļauti 263 ar kladribīnu un 374 ar placebo ārstētie pacienti, kas nozīmē, ka pacientu apakšgrupā bija iekļauti 61,2% pacientu ar kladribīna mazu sākumdevu un 86% pacientu ar placebo mazu sākumdevu. Šīs pacientu apakšgrupas efektivitātes rezultāti bija salīdzināmi ar visa pētījuma pacientu grupu attiecībā uz visiem galvenajiem klīniskajiem un MRI rezultātiem. Turklāt kopumā efektivitātes rezultāti bija konsekventi starp augstas slimības aktivitātes pacientiem ar vai bez mainītām atkārtotās terapijas vadlīnijām. Tomēr šīs *post-hoc* analīzes tika iegūtas no viena centrālā pētījuma. Ir jāatzīmē arī tas, ka CLARITY pētījumā atkārtota ārstēšana tika uzsākta konkrētā iepriekš noteiktā datumā un no jauna ieteiktais elastīgais ārstēšanas režīms, kur pacientiem tika uzsākts jauns kladribīna cikls, pamatojoties uz limfocītu skaitu, nav oficiāli novērtēts.

Rezultātā atzīmētās pacientu apakšgrupas efektivitātes rezultāti tika iegūti no apakšgrupu analīzēm un nav pietiekoši droši. Mērķa pacientu grupai nav adekvāti izmeklēta optimālā deva un mainītais ārstēšanas režīms, kam izmanto stingrākus atkārtotās ārstēšanas kritērijus. Rezultātā indikācija pacientiem, kuri nepanes beta interferona vai glatiramera acetāta terapijas, nav pieņemama, jo šajā pacientu grupā var būt pacienti ar vieglu līdz vidēju slimības aktivitāti.

- Drošības problēmas

Pacientu ar nopietnu vai ilgstošu limfopēniju (3. un 4. pakāpes toksicitāti) procentuālais skaits visā CLARITY pētījuma pacientu grupā bija augsts, it īpaši lielas devas grupā. Starp tiem, kuriem attīstījās 3. vai 4. pakāpes limfopēnija, tikai aptuveni 50% pacientu kopējais limfocītu skaits samazinājās līdz 0. vai 1. pakāpei. Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK) ar lielāko nevēlamo blakusparādību sastopamības biežumu bija infekcijas un invāzijas OSK, un 3. un 4. pakāpes limfopēnijas attīstība uzrādīja saistību ar infekcijas slimības komplikācijas attīstības palielinātu risku. 5,25 mg/kg deva neproporcionāli sniedza ieguldījumu 3. un 4. pakāpes limfopēnijas attīstības biežumam. Tādējādi tiek atbalstīts pieteikuma iesniedzēja piedāvātais šīs devas atsaukums.

Pašreizējā multiplās sklerozes klīniskās attīstības programmā nav pieejami dati par pilnīgu limfopēnijas un neitropēnijas izārstēšanu, un dati par kladribīnu mataino šūnu leukēmijai apliecina, ka pilnīgai T-un B-limfocītu atjaunošanai var būt nepieciešami 2 gadi. Drošības datus pacientu apakšgrupai, kas atbilst stingrākiem atkārtotās ārstēšanas kritērijiem, sakarā ar ko tikai pacienti ar normālu limfocītu skaitu vai rādītāju, kas nav sliktāks par 1. pakāpes CTCAE limfopēniju, būtu piemēroti atkārtotai ārstēšanai ar kladribīnu, ir norādīts mazāks imūndepresijas apjoms. Tomēr mainīta ārstēšanas režīma drošība nav pietiekami pierādīta pacientiem ar augstu slimības aktivitāti, kas ir tikai neliela CLARITY pētījuma apakšgrupa.

Ļaundabīgu audzēju skaita disproporcija kladribīna grupās salīdzinājumā ar placebo visas klīniskā pētījuma programmas laikā rada vēl vienas nopietnas bažas. Visā klīniskā pētījuma programmā tika ziņots par 22 ļaundabīgu audzēju gadījumiem kladribīna grupās pretēji diviem gadījumiem placebo grupā. CLARITY pētījuma grupā ar kladribīnu ārstētiem pacientiem tika konstatēti četri ļaundabīga audzēja gadījumi, bet placebo grupā – neviens. Turklāt pēc pētījuma beigām par diviem gadījumiem (urīnpūšļa audzējs un horiokarcinoma) tika ziņots ar kladribīnu ārstētiem pacientiem, bet placebo grupā par vienu gadījumu. Palielinoties iedarbībai un laikam, var būt paredzams pat vēl lielāks ļaundabīgu audzēju skaits. Ļaundabīgu audzēju relatīvais risks norāda uz pieckārtīgu palielinājumu starp visu pētījumu pacientiem, kuri ārstēti ar kladribīnu, lai gan ticamības intervāls ir ļoti plašs (CI (95% -CI 0,67- 38,43)). Neklīniskajos datos netika uzrādīts karcinogenitātes risks. Tomēr kladribīna genotoksicitātes dati un farmakoloģiskās īpašības (alkilēšana, imunoloģisko reakciju pārraudzība) prasa ārkārtēju piesardzību. Imunodeficients var izraisīt palielinātu ļaundabīgu audzēju attīstības risku, it īpaši, to audzēju, kas saistīti ar vīrusu antigēniem, piemēram, urinoģenitālās sistēmas audzēji (piem., cilvēka papilomas vīruss), Kapoši sarkoma, B šūnu limfoma (cilvēka herpes vīruss 8, Epstein-Barr vīruss). Ir jāatzīmē arī tas, ka sekundārie ļaundabīgie audzēji ir bieži sastopamas nelabvēlīgas blakusparādības,

ārstējot mataino šūnu leukēmiju ar zālēm *Litak* (kuru sastāvā ir kladribīns), bet pašsaprotami tas tiek paredzēts arī pacientiem ar mataino šūnu leukēmiju. Tā kā devu noteikšanas pētījums nav veikts, joprojām var būt mazāka kumulatīvā deva, kas ir pietiekami iedarbīga augstas slimības aktivitātes pacientu grupai, bet kurai ir labāks drošības profils.

Secinājumā ir izteiktas nopietnas bažas par drošību, it īpaši par klīniskajos pētījumos novēroto ļaundabīgo audzēju palielinātu skaitu. Palielinoties iedarbībai un laikam, var būt paredzams pat vēl lielāks ļaundabīgu audzēju skaits. Piemērojot stingrākus kritērijus atkārtotai ārstēšanai, dati apliecina, ka imūndepresijas apjoms būs zemāks. Tomēr mainīta ārstēšanas režīma drošība nav pietiekami pierādīta pacientiem ar augstu slimības aktivitāti, kas ir tikai neliela *CLARITY* pētījuma apakšgrupa.

Prasību novērtēšana reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem piešķiršanai

- Pieteikuma iesniedzēja pozīcija

Recidivējoši remitējoša multiplā skleroze ir nopietnu invaliditāti izraisoša slimība. Ir nepieciešamība pēc neapmierinātu medicīnisku vajadzību apmierināšanas zālēm ar vienkāršotiem devu režīmiem, uzlabotiem ievadīšanas veidiem un jaunu darbības mehānismu, lai uzlabotu efektivitāti un ārstēšanas stingru ievērošanu, tai pat laikā uzturot pieņemamu drošības profilu, kas pamato nepieciešamību pēc kladribīna tūlītējas pieejamības.

Dati uzrāda statistiski un klīniski nozīmīgu iznākumu visiem primārajiem un sekundārajiem pētījuma rezultātiem visai *CLARITY* pētījuma pacientu grupai ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi. Šie atklājumi joprojām ir klīniski atbilstoši, ja pacientu apakšgrupas ar augstu slimības aktivitāti tiek pētītas un ir vismaz salīdzināmas ar tām, kas dokumentētas šobrīd apstiprinātām slimību modificējošām zālēm. Atklājumos ir arī uzrādīta statistiski svarīga un medicīniski nozīmīga ārstēšanas ietekme uz iznākumiem, kas saistīti ar slimības atkārtošanos, un visiem galvenajiem *MRI* iznākumiem to pacientu apakšgrupām, kas nepanes iepriekšēju ārstēšanu ar beta interferonu vai glatiramera acetātu. Attiecībā uz drošību limfopēnija, infekcijas un ļaundabīgie audzēji tiek uzskatīti par identificētiem vai potenciāliem riskiem. Tomēr pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka, piemērojot īpašus riska mazināšanas pasākumus, kladribīna ieguvumi pārsniedz tā radīto risku.

Pieteikuma iesniedzējs ieteica veikt jaunu klīnisko pētījumu, lietojot aktīvas salīdzinājuma zāles, lai izskaidrotu *Movectro* efektivitātes un drošības datus pacientiem ar augstu slimības aktivitāti, kuriem norādīti 2 recidīvi gada laikā un 1 Gd pastiprinājums, iesaistoties pētījumā.

Šobrīd recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes pacientiem ar augstu slimības aktivitāti, kā arī pacientiem, kuri nepanes pašreizējās injicējamās terapijas, ir ļoti ierobežotas ārstēšanas iespējas. Šobrīd pieejamajām ārstēšanas iespējām, it īpaši pacientiem ar augstu slimības aktivitāti, ir ļoti nopietnas un potenciāli nāvējošas nevēlamas zāļu blakusparādības, kas savukārt pacientiem ar augstu slimības aktivitāti neatstāj nekādas ārstēšanās iespējas. Tādējādi tiek uzskatīts, ka ir svarīgi nodrošināt tūlītēju piekļuvi zālēm *Movectro* pacientiem, kuriem nepieciešama alternatīva ārstēšanās metode.

- *CHMP* pozīcija

Ir jāievēro visas četras Komisijas Regulas (EK) 507/2006 4. panta prasības, kas minētas tālāk.

1. Tiek apmierinātas neapmierinātās medicīniskās vajadzības.
2. Ir ticams, ka pieteikuma iesniedzējs spēs sagādāt pilnīgus klīniskos datus.
3. Zāļu riska un ieguvumu analīze ir pozitīva.
4. Labums sabiedrības veselībai no tā, ka tirgū ir tūlīt dabūjamās attiecīgās zāles, ir lielāks nekā risks no tā, ka vēl trūkst papildu datu.

- Neapmierinātās medicīniskās vajadzības un tirgū tūlīt dabūjamās attiecīgās zāles.

Regulā 507/2006 par reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem piešķiršanu tiek atzīmēts labums sabiedrības veselībai no tā, ka tirgū ir tūlīt dabūjamās zāles, lai atrisinātu neapmierinātās medicīniskās vajadzības. Saskaņā ar šo Regulu neapmierinātās medicīniskās vajadzības tiek definētas kā stāvoklis, kad nav apmierinošas diagnostikas, novēšanas vai ārstēšanas metodes, kas apstiprinātas [Kopienā, vai, ja šāda metode pastāv, tad attiecīgās zāles slimniekam dos lielāku terapeitisko ieguvumu.. *CHMP* apstiprināja, ka attiecīgajai pacientu grupai nav plaši pieejamas slimību modificējošas zāles iekšķīgai lietošanai. Tomēr pastāv apstiprinātas terapeitiskas alternatīvas. Ir apstrīdams tas, vai *Movectro* iekšķīgi lietojamais veids patiešām sniedz lielāku terapeitisko ieguvumu nekā apstiprinātas alternatīvas terapijas, kā arī nav pieejami salīdzinoši dati par *Movectro* un citām apstiprinātām slimību modificējošām zālēm. Turklāt saistībā ar *Movectro* ir identificētas nopietnas bažas par drošību, un

mērķa pacientu grupai nav adekvāti izmeklēta optimālā deva un mainītais ārstēšanas režīms, kam izmanto stingrākus atkārtotas ārstēšanas kritērijus. Tādēļ *CHMP* neuzskata, ka potenciālais labums sabiedrības veselībai no tā, ka tirgū ir tūlīt dabūjamās attiecīgās zāles, ir lielāks nekā risks no tā, ka vēl trūkst papildu datu.

- Pozitīva ieguvumu un riska analīze un papildu pilnīgi klīniskie dati.

Regulā 507/2006 par reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem piešķiršanu tiek atzīmēts, ka — lai gan dati, uz kuriem ir balstīts atzinums par reģistrācijas apliecību ar nosacījumiem, var būt nepilnīgi, ieguvumu un riska attiecībai ir jābūt pozitīvai, kā definēts Direktīvas 2001/83/EK 1. panta 28. punkta a) apakšpunktā. *CHMP* atzīmēja notiekošo klīnisko programmu un iesniedzēja ieteikto jauno pētījumu, ja apstiprinājums ar nosacījumiem tiek piešķirts. Tomēr *CHMP* secināja, ka ieguvumu un riska attiecība zāļu *Movectro* atzīmētajai indikācijai šobrīd nav labvēlīga.

Kopumā ne visi kritēriji, kas nepieciešami reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem piešķiršanai, ir ievēroti.

PĀRSKATĪŠANAS PROCEDŪRA

2010. gada 23. septembrī *CHMP* secināja, ka *Movectro* nebija apstiprināmas tālāk minētajai indikācijai.

Zāles *MOVECTRO* ir indicētas kā slimību modificējošas zāles recidivējoši remitējošai multiplai sklerozei šādiem pacientiem:

- pacientiem ar augstu slimības aktivitāti un/vai slimības progresijas risku, kuriem norādīti 2 vai vairāki recidīvi pēdējā gada laikā un viens vai vairāki T1 gadolīnija pastiprinoši bojājumi,

vai

- pacientiem, kuri nepanes beta interferona vai glatiramera acetāta terapijas.

Lēmuma pamatojums ir minēts tālāk.

- Ir izteiktas nopietnas bažas par drošību, it īpaši par klīniskajos pētījumos novēroto ļaundabīgu audzēju palielinātu skaitu. Palielinoties iedarbībai un laikam, var būt paredzams pat vēl lielāks ļaundabīgu audzēju skaits. Efektivitātes dati mērķa pacientu grupai ar augstu slimības aktivitāti ir iegūti no nelielas klīniskā pētījuma pacientu apakšgrupas un nav pietiekami pārlicinoši, lai kļiedētu bažas par drošību. Tādēļ riska un ieguvumu attiecība netiek uzskatīta par labvēlīgu saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 12. pantu.
- Mērķa pacientu grupai nav adekvāti izmeklēta optimālā deva un mainītais ārstēšanas režīms, kam izmanto stingrākus atkārtotas ārstēšanas kritērijus, kas sniedz noteiktas bažas par visai pētījuma pacientu grupai novēroto piesātinājuma efektu, apšaubāmu no devas atkarīgu rezultātu nelielā pacientu grupā ar augstu slimības aktivitāti un no devas atkarīgu drošības profilu.
- Indikācija pacientiem, kuri nepanes beta interferona vai glatiramera acetāta terapijas, arī netiek uzskatīta par pieņemamu, jo šajā pacientu grupā var būt pacienti ar vieglu līdz vidēju slimības aktivitāti, un pašreizējo bažu par drošību dēļ šie pacienti nedrīkst lietot kladribīnu.
- Tālāk minētie kritēriji, kas nepieciešami reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem piešķiršanai, nav ievēroti.
 - Ieguvumu un riska attiecība ir nelabvēlīga.
 - Neapmierinātas medicīniskās vajadzības apmierināšana nav pārlicinoši uzrādīta.

Labums sabiedrības veselībai no tā, ka tirgū ir tūlīt dabūjamās attiecīgās zāles, nav lielāks nekā risks no tā, ka vēl trūkst papildu datu.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza detalizētu pamatojumu atteikuma pamatojuma pārskatīšanai. *CHMP* novērtēja visus pārskatīšanai iesniegtos detalizētos pamatojumus un argumentus, kurus pieteikuma iesniedzējs norādīja rakstiskā formā un ar mutiskiem paskaidrojumiem, kā arī izskatīja Zinātnisko padomdevēju neiroloģijas grupas viedokļus.

Pieteikuma iesniedzēja pēdējā ieteiktā ierobežotā indikācija ir minēta tālāk.

Zāles *Movectro* ir indicētas kā atsevišķas slimību modificējošas zāles ļoti aktīvai recidivējoši remitējošai multiplai sklerozei šādām pieaugušo pacientu grupām:

- pacienti ar augstu slimības aktivitāti, kuriem norādīti divi vairāki invaliditātes recidīvi pēdējā gada laikā un viens vai vairāki T1 gadolīnija pastiprinoši bojājumi vai vismaz 9 T2 hiperintensīvi bojājumi, vai
- pacienti, kuriem, neskatoties uz ārstēšanu ar slimību modificējošām zālēm vismaz vienu gadu, ir pastāvīga slimības aktivitāte un kuriem ir norādīts viens vai vairāki recidīvi pēdējā gada laikā un viens vai vairāki T1 gadolīnija pastiprinoši bojājumi vai vismaz 9 T2 hiperintensīvi bojājumi.

CHMP piekrita, ka kladribīna 3,5 mg/kg devas efektivitāte bija statistiski nozīmīga, pārsniedzot placebo attiecībā uz recidīvu biežumu gada laikā, to pacientu daļu, kuriem nav bijis recidīva, kā arī *MRI* skaita mainīgumu abām pacientu apakšgrupām. *CHMP* uzskata šīs atšķirības par klīniski nozīmīgām, lai gan tās ir pieticīgas. Atšķirības placebo zālēm attiecībā uz pētījuma rezultātiem, kas saistīti ar invaliditāti, bija par labu kladribīnam, bet sasniedza statistisku nozīmīgumu tikai pacientu apakšgrupai ar augstu slimības aktivitāti. *CHMP* atzīmēja dažus efektivitātes datu bāzē minētos ierobežojumus, kas ietekmē efektivitātes rezultātu interpretāciju. Analizējot ar placebo ārstētu pacientu efektivitātes datus, tiek ieteikts, ka pētījumā iekļautā pacientu grupa var būt drīzāk viegli ietekmēta un ar zemu slimības progresijas koeficientu, apsverot to, ka pacientu grupa uzskatāma par grupu ar augstu slimības (vai pastāvīgas slimības) aktivitāti. Turklāt lielākā daļa *CLARITY* pētījuma pacientu (aptuveni 70%) pirms randomizēšanas nelietoja slimību modificējošas zāles. Joprojām nav skaidrs, vai pat pacientiem ar augstu slimības aktivitāti to pašu rezultātu nevar sasniegt ar pirmās kārtas slimību modificējošām zālēm, it īpaši, tā kā pētījumos netika izmantotas aktīvas salīdzinājuma zāles.

Savā pārskatīšanas pamatojumā pieteikuma iesniedzējs uzrādīja atjaunotu pilnīgu ļaundabīgo audzēju novērtējumu kā atsevišķu drošības pārskatu un iekļāva novērtējumu visiem datiem, kas pieejami kopš 2010. gada 5. novembra, neskatoties uz pētījuma tipa avotu. Kopumā pieteikuma iesniedzējs atzina, ka ļaundabīgo audzēju skaits atšķiras pacientiem, kuri saņēma kladribīnu, salīdzinājuma ar placebo pacientu grupām. Kopš 2010. gada 5. novembra kopumā ir ziņots par 33 ļaundabīgiem audzējiem no visiem klīniskiem pētījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar kladribīnu. Ir ziņots par 2 gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar placebo. Pieteikuma iesniedzējs paskaidroja, ka salīdzinājums ir iespējams tikai tad, ja tas veikts, pamatojoties uz datiem no triju pētījumu placebo kontrolētās fāzes. Visās salīdzināmajās analizēs pēc šīs fāzes ir jāņem vērā atšķirība pacientu skaitā, vispārējā iedarbībā un pacientu turpmākajā novērošanas laikā pēc ārstēšanas. Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka pieejamie dati nepamato cēloņsakarību ļaundabīga audzēja riskam pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri ārstēti ar kladribīnu. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka to datu novērtējums, kas pieejami par ļaundabīgu audzēju gadījumiem, ir nepārliecinošs, un ka ziņoto gadījumu skaits ir nepietiekams, lai veiktu precīzu riska novērtējumu. Pieteikuma iesniedzējs ieteica arī to, ka iekšķīgi lietojamo kladribīna tablešu ilgtermiņa drošība tiks uzraudzīta, veicot pēcreģistrācijas pārraudzību un divus papildu drošības pētījumus.

Pieteikuma iesniedzējs atzina, ka izteikta un pastāvīga limfopēnija ir nevēlama blakusparādība, kas tieši saistīta ar kladribīna darbības veidu. *CLARITY* pētījumā tika ziņots par lielāku limfopēnijas biežumu pie lielākas devas. Infekciozu nevēlamo blakusparādību un herpes vīrusa infekciju biežums palielinājās ar limfopēnijas nopietnības pakāpi. Lai mazinātu augstas pakāpes vai pastāvīgas limfopēnijas un tās klīnisko izpausmju attīstību, pieteikuma iesniedzējs ieteica atkārtotas ārstēšanas vadlīnijas. Pieteikuma iesniedzējs novērtēja atkārtotas ārstēšanas vadlīniju ietekmi kā riska mazināšanas pasākumu un to ietekmi uz efektivitāti. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka atkārtotas ārstēšanas vadlīnijām ir mērāma ietekme uz pacientu nopietnu limfopēnijas un to klīnisko izpausmju riska mazināšanu, tai pat laikā saglabājot kladribīna tablešu efektivitāti pacientu grupai, kam seko šo ārstēšanas vadlīniju ieviešana.

CHMP izskatīja pieteikuma iesniedzēja secinājumus attiecībā uz priekšlaicīgiem ļaundabīgiem audzējiem. Komiteja piekrita pieteikuma iesniedzējam, ka datu iegūšana no salīdzinājums ar pacientu grupām ar audzēju saistībā ar audzēja risku pacientiem ar multiplo sklerozi ir jāinterpretē ar piesardzību. Tomēr ir izteikts potenciāls brīdinājums par palielinātu audzēja risku no kladribīna pētījumiem pacientiem ar multiplo sklerozi ļaundabīgu audzēju skaita disproporcijas dēļ starp pacientiem, kuri lietojuši kladribīnu, salīdzinājumā ar audzēju skaitu pacientiem, kuri nelietoja kladribīnu, bez adekvāta izskaidrojuma. Kladribīns ir citotoksisks līdzeklis, kas kavē DNS

sintēzi/reparāciju. Spēcīga un pastāvīga limfopēnija ir paredzamās sekas. Šī samazinātā imunoloģiskā pārraudzība rada oportūnistisko infekciju un ļaundabīgo audzēju risku. Ņemot vērā lielo notikumu skaitu, kas novērots ierobežotā drošības datu bāzē no kontrolētos klīniskos apstākļos, kā arī kladribīna darbības mehānismu, nav izslēdzama cēloņsakarība. Izslēdzot augstas devas lietošanu un ievērojot stingrākās atkārtotas ārstēšanas vadlīnijas, tiek uzskatīts, ka limfopēnijas risks tiek samazināts, bet ļaundabīgu audzēju potenciālais risks joprojām pastāv. Tāpēc joprojām ir bažas par ilgtermiņa drošību.

Apmierinoši papilddati par devas izvēli netika iesniegti. Netika veikts neviens adekvāts devas noteikšanas pētījums paredzētajai mērķa pacientu grupai ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi un ar paredzamo sastāvu iekšķīgai lietošanai. Simulācijas ir jāinterpretē ar piesardzību un acimredzami nesniedz tādu pašu pierādījumu apjomu kā atbilstošs klīniskais devas noteikšanas pētījums. Devas efektivitātes līknes zemākā robeža nav pietiekami novērtēta. Ņemot vērā nopietnās bažas par drošību, ir jānovērtē, vai pastāv zemāka deva ar labāku ieguvumu un riska attiecību.

Attiecībā uz pārskatīšanu *CHMP* apsvēra, vai *Movectro* pieteikums atbilst reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem prasībām. Nav pietiekami pierādīts, vai *Movectro* spēj apmierināt šādas neapmierinātās medicīniskās vajadzības efektivitātes datu kopas ierobežojumu un nopietnu bažu par ilgtermiņa drošību dēļ, kā izcelts 1. pamatojumā. *CHMP* uzskatīja, ka efektivitātes dati ierobežotajai pacientu grupai ar augstu slimības aktivitāti vai pastāvīgu slimības aktivitāti, neskatoties uz ārstēšanu ar slimību modificējošām zālēm, nav pietiekami pārliecinoši, lai kļiedētu bažas par drošību. Tādējādi riska un ieguvumu attiecība netiek uzskatīta par labvēlīgu un nepamato labumu sabiedrības veselībai no tā, ka tirgū ir tūlīt dabūjamās zāles *Movectro*, un no pieteikuma iesniedzēja priekšlikuma šajā posmā apkopot datus par iekšķīgi lietojamu kladribīna tablešu ilgtermiņa drošību, veicot pēcreģistrācijas pārraudzību un divus papildu drošības pētījumus. Nobeigumā *CHMP* apstiprināja, ka kritēriji, kas nepieciešami reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem piešķiršanai, nav ievēroti.

Vispārējie secinājumi par pārskatīšanas pamatojumu

Pamatojoties uz *CHMP* veikto kvalitātes, drošības un efektivitātes datu pārskatīšanu, *CHMP* pārskatīja savu sākotnējo atzinumu un gala rezultātā ar balsu vairākumu secināja, ka *Movectro* riska un ieguvumu attiecība ļoti aktīvas recidivējoši remitējošas multiplas sklerozes ārstēšanai šādām pieaugušo pacientu grupām:

- pacientiem ar augstu slimības aktivitāti, kuriem norādīti divi vai vairāki invaliditātes recidīvi pēdējā gada laikā un viens vai vairāki T1 gadolīnija pastiprinoši bojājumi vai vismaz 9 T2 hiperintensīvi bojājumi,
vai
- pacientiem, kuriem neskatoties uz ārstēšanu ar slimību modificējošām zālēm vismaz vienu gadu, ir pastāvīga slimības aktivitāte un kuriem ir norādīts viens vai vairāki recidīvi pēdējā gada laikā un viens vai vairāki T1 gadolīnija pastiprinoši bojājumi vai vismaz 9 T2 hiperintensīvi bojājumi,

ir nelabvēlīga un ka pieteikums neatbilst reģistrācijas apliecības piešķiršanas kritērijiem, un ieteica atteikt piešķirt reģistrācijas apliecību ar nosacījumiem.

Atteikuma pamatojums

Tā kā:

- joprojām ir izteiktas nopietnas bažas par drošību, it īpaši par klīniskajos pētījumos novēroto ļaundabīgo audzēju palielinātu skaitu. Tāpēc joprojām ir bažas par ilgtermiņa drošību. Efektivitātes dati ierobežotai pacientu grupai ar augstu slimības aktivitāti vai pastāvīgu slimības aktivitāti, neskatoties uz ārstēšanu ar slimību modificējošām zālēm, nav pietiekami pārliecinoši, lai kļiedētu bažas par drošību. Tādēļ riska un ieguvumu attiecība netiek uzskatīta par labvēlīgu.

- Devas efektivitātes līknes zemākā robeža nav pietiekami novērtēta. Ņemot vērā nopietnās bažas par drošību, ir jānovērtē, vai pastāv zemāka deva ar labāku ieguvumu un riska attiecību.

- Tālāk minētie kritēriji, kas nepieciešami reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem piešķiršanai, nav ievēroti.

- Ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.
- Neapmierināto medicīnisko vajadzību apmierināšana nav pārliecinoši uzrādīta.

- Rezultātā labums sabiedrības veselībai no tā, ka tirgū ir tūlīt dabūjamas attiecīgās zāles, nav lielāks nekā risks no tā, ka vēl trūkst papildu datu.

CHMP nemaina savu viedokli un iesaka atteikt zāļu *Movectro* reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem piešķiršanu.