

**Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez Europejską  
Agencję Leków**

## **Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez Europejską Agencję Leków**

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Nervertra**

- Kwestie jakości

Informacje dotyczące opracowania, produkcji i kontroli substancji czynnych oraz produktu końcowego zostały przedstawione w sposób zadowalający. Wyniki przeprowadzonych testów wskazują na stałość i jednorodność ważnych cech jakościowych produktu.

Jakość tego produktu została uznana przez CHMP za dopuszczalną. W chwili wydania opinii CHMP stwierdzono kilka nierozwiązanych, drobnych problemów związanych z jakością, które nie miały wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu. Nie przedstawiono granic wykrywalności metod analitycznych zastosowanych w celu scharakteryzowania dwóch potencjalnych zanieczyszczeń substancji czynnej. Uwzględnione w charakterystyce substancji czynnej limity jednego z rozpuszczalników stosowanych w syntezie substancji czynnej należy poddać korekcie na podstawie wyników uzyskanych z użyciem danej partii, natomiast metodę analityczną należy poddać korekcie i walidacji. Kwestie te zostały podniesione w trakcie procedury prowadzonej przy udziale wnioskodawcy, który jednak nigdy nie odniósł się do nich w sposób wystarczający.

- Kwestie skuteczności

Przedłożono ograniczone dane dotyczące działania farmakodynamicznego lakwinimodu u ludzi. Biorąc pod uwagę fakt, iż mechanizm działania nie został zbadany w wystarczający sposób, a cel molekularny nie został poznany, wyciągnięcie wniosków dotyczących farmakologii klinicznej lakwinimodu jest niemożliwe.

Ponieważ w badaniach fazy III stosowano wyłącznie dawkę wynoszącą 0,6 mg, nie ustalono optymalnej dawki leku. Ze względu na brak danych uzyskanych z zastosowaniem dawek wyższych niż 0,6 mg nie zbadano w wystarczający sposób zależności odpowiedzi od dawki lakwinimodu w celu ustalenia dawki optymalnej do stosowania w grupie docelowej.

W badaniu ALLEGRO wykazano statystycznie istotny wpływ lakwinimodu podawanego w dawce 0,6 mg na roczny wskaźnik rzutów ( $p = 0,0024$ ) w porównaniu z placebo. Choć wynik ten był zgodny z innymi punktami końcowymi skuteczności dotyczącymi występowania rzutów i został potwierdzony w analizach wrażliwości, zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów (ang. annualised relapse rate, ARR) w przypadku stosowania lakwinimodu było niewielkie w porównaniu z placebo i wynosiło 23% w ciągu 24 miesięcy ( $RR = 0,770$ ; 95% CI: 0,650, 0,911)<sup>1</sup>. W badaniu BRAVO z zastosowaniem czynnego produktu porównawczego (Avonex) nie wykazano statystycznie istotnego wpływu lakwinimodu podawanego w dawce 0,6 mg na wartość ARR w porównaniu z placebo ( $RR = 0,823$ ; 95% CI: 0,664, 1,020;  $p = 0,0746$ ), co odzwierciedlało zmniejszenie wartości ARR o 17,7%. Natomiast w przypadku porównania grupy pacjentów stosujących produkt Avonex z grupą otrzymującą placebo uzyskano współczynnik ryzyka wynoszący 0,741 (95% CI: 0,596, 0,920;  $p = 0,0067$ ), wykazując zmniejszenie wartości ARR o 25,9%. Wstępnie ustalone analizy wrażliwości były zgodne z analizą pierwszorzędową.

Z uwagi na zaobserwowane w punkcie wyjściowym różnice dotyczące średniej objętości zmian chorobowych w obrazach T2-zależnych oraz odsetka pacjentów ze zmianami w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) wynoszącymi  $\geq 1$  we wszystkich grupach pacjentów przeprowadzono dodatkowe analizy post-hoc, w których zastosowano te parametry obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) jako zmienne towarzyszące w poprawionym modelu.

<sup>1</sup> RR: Ryzyko względne, 95% CI: 95% przedział ufności, p: wartość p

Wskutek przeprowadzenia poprawionej analizy nastąpiło statystycznie istotne ( $p = 0,0264$ ) zwiększenie zakresu wpływu lakwinimodu podawanego w dawce 0,6 mg na wartość ARR w porównaniu z placebo ( $RR = 0,787$ ; 95% CI: 0,637, 0,972), jednak ten poprawiony wynik nadal sugeruje niewielkie, wynoszące 21,3% zmniejszenie wartości ARR u pacjentów leczonych lakwinimodem podawanym w dawce 0,6 mg w ramach badania BRAVO. Co ważne, mimo obecności podobnych różnic w punkcie wyjściowym w grupie przyjmującej produkt Avonex, skutek leczenia tym produktem w modelu pierwszorzędowym był statystycznie istotny ( $p = 0,0067$ ) w porównaniu z placebo z uwagi na zaobserwowaną większą skuteczność leczenia polegającą na zmniejszeniu wartości ARR o 25,9% ( $RR = 0,741$ ; 95% CI: 0,596, 0,920). Pod względem liczbowym lepsze wyniki dotyczące wartości ARR uzyskano w przypadku stosowania produktu Avonex w porównaniu z lakwinimodem. Ponadto w przypadku lakwinimodu nie wykazano istotności statystycznej w porównaniu z placebo w odniesieniu do czasu, który upłynął do momentu wystąpienia pierwszego rzutu ( $HR^2 = 0,813$ ; 95%CI: 0,653, 1,014;  $p = 0,0659$ ), co podważa wrażliwość wyników zaobserwowanych w odniesieniu do wartości ARR po analizie poprawionej względem wartości wyjściowej.

Progresję niepełnosprawności mierzono na podstawie potwierdzonego trzymiesięcznego wzrostu wyniku w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (Extended Disability Status Scale, EDSS) jako drugorzędowego punktu końcowego. W badaniu ALLEGRO wykazano, że lakwinimod opóźnił czas do trzymiesięcznej potwierdzonej progresji choroby, przy statystycznie istotnym zmniejszeniu wyniku o 36% w porównaniu z placebo ( $HR = 0,641$ ; 95% CI: 0,452, 0,908;  $p = 0,0122$ ). W badaniu BRAVO nie wykazano podobnego działania, a zmniejszenie ryzyka było mniejsze i wynosiło 31,3% w porównaniu z placebo ( $HR = 0,687$ ; 95% CI: 0,462, 1,020;  $p = 0,0628$ ). Jednak lepsze pod względem liczbowym wyniki dotyczące progresji niepełnosprawności uzyskano w porównaniu lakwinimodu z produktem Avonex, choć 95% przedziały ufności dla każdego z wyników pokrywały się.

Metaanaliza obejmująca 2 badania główne oraz badanie fazy II LAQ/5062 wykazała wpływ lakwinimodu na wartość ARR, sugerując wynoszące 21% zmniejszenie wartości wskaźnika w przypadku stosowania lakwinimodu w porównaniu z placebo ( $RR = 0,79$ ; 95% CI: 0,69, 0,89;  $p = 0,0002$ ). Wyniki te były zgodne z początkowo przedłożonymi wynikami analizy zbiorczej dwóch badań głównych (zmniejszenie wartości ARR o 21,4%,  $p = 0,0005$ ) i uznaje się je za skromne. W odniesieniu do progresji niepełnosprawności nastąpiło zmniejszenie ryzyka wystąpienia trzymiesięcznej potwierdzonej progresji choroby o 32% ( $HR = 0,68$ ; 95% CI: 0,52, 0,87;  $p = 0,003$ ).

Ponadto przeprowadzono analizę post-hoc obejmującą badania ALLEGRO oraz BRAVO, dotyczącą utrzymującej się sześciomiesięcznej progresji niepełnosprawności, w której wykazano zmniejszenie ryzyka w przypadku stosowania lakwinimodu w dawce 0,6 mg wynoszące 44% ( $HR = 0,56$ ; 95% CI: 0,41, 0,76;  $p = 0,003$ ). Wyniki te były zgodne z wcześniej przedstawionymi danymi wykazującymi zmniejszenie sześciomiesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w 2 różnych badaniach (o 48% w badaniu ALLEGRO i o 39% w badaniu BRAVO).

Badania uzupełniające sugerują utrzymywanie się działania lakwinimodu podczas długoterminowego przyjmowania leku w odniesieniu do wartości ARR i progresji niepełnosprawności.

Dostępne są ograniczone dane zebrane po przerwaniu leczenia lakwinimodem, umożliwiające ocenę potencjalnego ryzyka wystąpienia efektu odbicia.

Mechanizm działania lakwinimodu jest nieznan, a stosunkowo niewielki wpływ tego leku na występowanie rzutów podaje w wątpliwość jego przydatność jako leku przeznaczonego dla

---

<sup>2</sup> HR: Hazard względny

szerokiej populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS).

- Kwestie bezpieczeństwa

Za ważne rozpoznane ryzyko uznano zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych we krwi, w większości łagodne zmiany parametrów hematologicznych, zwiększenie poziomu markerów zapalnych [np. fibrynogenu, białka C-reaktywnego (CRP)], ból pleców i szyi oraz zapalenie wyrostka robaczkowego.

Wpływ lakwinimodu na czynność wątroby wydawał się ograniczać do zwiększania stężenia enzymów wątrobowych, jednak mechanizm odpowiedzialny za występowanie tych zdarzeń jest nieznany. W większości przypadków zgłaszano łagodne, bezobjawowe zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych (transaminazy asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT) oraz transpeptydazy gamma-glutamylowej (GGT)), które zazwyczaj występowało w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Ogólnie w badaniach głównych istotny wzrost stężenia ALT [ $>$  trzykrotne przekroczenie górnej granicy zakresu wartości prawidłowych] zaobserwowano u 4,7% pacjentów leczonych lakwinimodem. Wzrost ten częściej dotyczył mężczyzn niż kobiet. W przypadku 74% pacjentów, u których nastąpiło zwiększenie stężenia ALT podczas stosowania lakwinimodu, stężenie to uległo zmniejszeniu do wartości mieszczących się w prawidłowym zakresie jeszcze w trakcie przyjmowania tego leku.

Zwiększone stężenie markerów zapalnych (CRP, wskaźnik opadania erytrocytów (OB), fibrynogen) obserwowano u zdrowych ochotników biorących udział w badaniach fazy I. Podczas badań głównych odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wyraźny wzrost stężenia fibrynogenu (odpowiednio 40% i 28%) i białych krwinek (odpowiednio 27% i 15%) do wartości powyżej górnej granicy zakresu wartości prawidłowych był większy w przypadku grupy przyjmującej lakwinimod w porównaniu z placebo. Wzrost stężenia fibrynogenu był widoczny począwszy od miesiąca 1. W badaniach głównych do miesiąca 15. odsetek pacjentów ze zwiększonym stężeniem CRP i fibrynogenu w grupie przyjmującej lakwinimod był nieco większy (o około 1–2%) w porównaniu z placebo. W miesiącu 2. różnica ta była statystycznie istotna (odpowiednio 4,1% i 2,3%) i uznano ją za istotną klinicznie. Dostępne dane długoterminowe dotyczące okresu do 4 lat wykazały, że w miesiącu 48. odsetek pacjentów z potencjalnie klinicznie istotnym wzrostem stężenia CRP w grupie przyjmującej lakwinimod wzrósł do 5,4%. W badaniach głównych stężenie fibrynogenu uznane za potencjalnie istotne klinicznie ( $>$  6 g/l) obserwowano częściej w grupie stosującej lakwinimod w porównaniu z placebo (odpowiednio 5,5% i 2,6%). Maksymalne stężenie fibrynogenu nie przekroczyło  $>$  2,5-krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych i wynosiło 9,0 g/l w grupie przyjmującej lakwinimod oraz 8,4 g/l w grupie przyjmującej placebo w każdym punkcie czasowym do miesiąca 24. Ogólnie średni czas utrzymywania się zwiększonego stężenia fibrynogenu lub CRP był zazwyczaj dłuższy w grupie przyjmującej lakwinimod w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Zaobserwowano istotną toksyczność hematologiczną u pacjentów stosujących lakwinimod w porównaniu z placebo, przy czym w większości przypadków występowało łagodne zwiększenie liczby leukocytów oraz zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i płytek krwi. Za poważne uznano dwa przypadki niedokrwistości oraz jeden przypadek białaczki, które zaobserwowano w grupie przyjmującej lakwinimod.

Obecnie istnieją znaczne wątpliwości dotyczące potencjalnego działania rakotwórczego lakwinimodu. Działanie farmakologiczne lakwinimodu jest niejasne, co utrudnia pełne zrozumienie wszelkich związanych z farmakologią procesów rozrostowych lub metaplastycznych. Biorąc pod uwagę dane przedkliniczne nie można wykluczyć potencjalnego działania rakotwórczego dotyczącego jamy ustnej i macicy. Brak jest danych dotyczących mechanizmu działania leku, pozwalających na wykluczenie tego potencjalnego ryzyka u ludzi. Lakwinimod, tetrachlorodibenzo-

p-dioksynę (TCDD) oraz związki dioksynopodobne (ang. Dioxin-like compounds, DLCs) porównano pod kątem istotnego działania toksycznego o charakterze nienowotworowym, uwzględniając wszystkie badania toksyczności z użyciem dawek wielokrotnych lakwinimodu i wykazano, że choć wyniki badań histopatologicznych nie wykazały całkowitego podobieństwa, można stwierdzić, że ogólny profil toksyczności lakwinimodu obejmujący działanie prozapalne i rozrostowe (przedłożądek, jama ustna i nerki) oraz toksyczność względem wątroby i tarczycy pokrywa się z profilem toksyczności TCDD i DLC. Lakwinimod wykazywał również działanie charakterystyczne dla całej grupy dioksyn, polegające na silnym indukowaniu cytochromu CYP1A2. Biorąc pod uwagę złożoność i zmienność odpowiedzi toksycznych indukowanych za pośrednictwem receptora węglowodorów arylowych (AhR), nie oczekuje się całkowitego podobieństwa pomiędzy lakwinimodem a TCDD. Ponadto porównanie działania teratogennego lakwinimodu i TCDD u szczurów wykazało uderzające podobieństwo w odniesieniu do występowania wad rozwojowych (patrz poniżej) i nie można wykluczyć mechanizmu polegającego na występowaniu krzyżowej zależności pomiędzy receptorami estrogenowymi (ER) i AhR. Nadal istnieją znaczne wątpliwości dotyczące nieznanego działania immunomodulującego i immunosupresyjnego, jak również potencjalnego ryzyka związanego z długotrwałym stosowaniem leku (tj. wystąpienia raka, zakażeń, zapalenia), co również przyczynia się do niewystarczającej charakterystyki profilu bezpieczeństwa stosowania lakwinimodu w docelowej grupie pacjentów, choć dostępne dane kliniczne nie potwierdzają zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych, działania immunosupresyjnego ani zakażeń.

Lakwinimod wykazywał działanie teratogenne u szczurów, powodując wystąpienie spodziectwa u samic. Prawdopodobieństwo wywołania tych wad rozwojowych u szczurów było największe od 18. do 21. dnia ciąży, natomiast narażenie na lek przed implantacją zarodka lub w trakcie laktacji nie powodowało wystąpienia tego typu wad rozwojowych. U samców pokolenia F1 także zaobserwowano występowanie spodziectwa, jak również inne działania obejmujące zależne od dawki opóźnienie wzrostu utrzymujące się do wieku dojrzałego w grupie otrzymującej wysoką dawkę, wyraźne i zależne od dawki opóźnienie rozpoczęcia dojrzewania płciowego oraz zmniejszenie płodności pomimo prawidłowych parametrów nasienia. Ponadto po podaniu wysokich dawek nastąpiło zmniejszenie całkowitej masy gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych. W przypadku samic pokolenia F1 poza wadami wrodzonymi układu moczowo-płciowego wystąpił również związany z leczeniem wpływ na wzrost, opóźnienie otwarcia pochwy (jedynie w przypadku wysokich dawek), wydłużenie cyklu płciowego oraz zmniejszenie płodności (w przypadku dawek średnich i wysokich). Leczenie miało również wpływ na pokolenie F2, co przejawiało się zmniejszoną przeżywalnością młodych z tego pokolenia, pochodzących od matek z pokolenia F1 (grupy otrzymującej wysokie dawki). Większość danych uzyskanych w badaniach u zwierząt pokolenia F1 sugerowała hormonalne działanie lakwinimodu. Nie można wykluczyć wpływu lakwinimodu na krzyżową zależność pomiędzy receptorami ER i AhR jako potencjalnego mechanizmu leżącego u podstaw tego potencjalnego działania zaburzającego czynność układu wewnątrzwydzielniczego. Wyciągnięcie ostatecznych wniosków dotyczących działania teratogennego lakwinimodu u małp cynomolgus nie było możliwe. Wymogiem w stosunku do kobiet w okresie rozrodczym biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego (łac. sclerosis multiplex, SM) było stosowanie skutecznej antykoncepcji. Jednak w trakcie realizacji programu opracowywania lakwinimodu zgłoszono 74 przypadki ciąży, z których 43 dotyczyły osób narażonych na lakwinimod (38 leczonych pacjentek oraz 5 pacjentów zgłaszających wystąpienie ciąży u partnerki), zgodnie z danymi uzyskanymi do dnia 1 września 2013 r. Potencjalne odległe skutki działania lakwinimodu stwierdzone w badaniach przedklinicznych (w szczególności wpływ na dojrzewanie i płodność), których nie obserwuje się w chwili urodzenia, budzą poważne obawy CHMP, zwłaszcza biorąc pod uwagę wskazanie do stosowania u pacjentów z SM (w większości kobiet w okresie rozrodczym) oraz brak badania *in vivo* dotyczącego interakcji, mającego na celu zbadanie potencjalnego wpływu lakwinimodu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych.

Częstość występowania niedokrwiennej choroby serca w głównych badaniach klinicznych, choć niewielka, była większa w grupie przyjmującej lakwinimod w porównaniu z placebo (odpowiednio 0,6% i 0,1%). Ogólnie w grupie przyjmującej lakwinimod u 15 pacjentów (0,6%) zgłoszono 20 przypadków wystąpienia niedokrwiennej choroby serca, w tym u dwóch pacjentów rozpoznano zawał mięśnia sercowego. Spośród 9 przypadków zgonu w grupie przyjmującej lakwinimod dwa były spowodowane odpowiednio niewydolnością układu krążenia (nagła śmierć następująca w ciągu 5 godzin od podania leku) oraz zawałem mięśnia sercowego (po 5 miesiącach leczenia). Pacjenci z poważnymi schorzeniami układu krążenia zostali wykluczeni z głównych badań klinicznych. W związku z powyższym oraz biorąc pod uwagę dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rochinimeksu – produktu o podobnej strukturze – uznano, że kardiotoksyczność stanowi potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem lakwinimodu.

Ze względu na możliwość tworzenia się adduktów DNA w tkankach, co zaobserwowano w badaniach przedklinicznych, należy rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na lek w przypadku stosowania lakwinimodu, biorąc pod uwagę długotrwałe stosowanie tego leku.

Podsumowując, lakwinimod jest nową substancją proponowaną do stosowania doustnego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Obecnie w Unii Europejskiej (UE) dostępne są liczne produkty lecznicze w postaci preparatów podawanych doustnie lub pozajelitowo w leczeniu SM, wskazane do stosowania w ramach leczenia pierwszego lub drugiego rzutu. Dokładny mechanizm działania lakwinimodu jest nieznany, nie zidentyfikowano też molekularnego celu terapeutycznego. Braki w wiedzy wzbudziły poważne obawy w odniesieniu do farmakologii lakwinimodu, w szczególności biorąc pod uwagę ogólny niekorzystny profil toksyczności tego leku (toksyczność ogólna, rakotwórczość i szkodliwy wpływ na reprodukcję). Ponadto istnieje wyraźna korelacja pomiędzy profilem toksyczności lakwinimodu a działaniem, jakie wykazano w przypadku agonistów AhR, takich jak TCDD (dioksyna). Główne zagrożenia związane ze stosowaniem lakwinimodu u ludzi obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych i markerów zapalnych (np. CRP, fibrynogenu), ból pleców i szyi, zmiany parametrów hematologicznych, zapalenie wyrostka robaczkowego, jak również potencjalne ryzyko działania rakotwórczego i teratogennego, które stwierdzono na podstawie badań u zwierząt. Nie istnieją żadne oczywiste działania służące zminimalizowaniu ryzyka w odniesieniu do potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego. Dane dotyczące programu klinicznego opracowywania lakwinimodu wykazały niedostateczne zapobieganie ciąży w grupie docelowej. W tej sytuacji skuteczność działań służących zapobieganiu potencjalnemu działaniu teratogennemu oraz długotrwałemu działaniu zaburzającemu czynność układu wewnątrzwydzielniczego jest wątpliwa. Ogólnie uznano, że proponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie będą w stanie zmniejszyć wymienionych zagrożeń do poziomu dopuszczalnego. Choć wykazano wpływ na progresję niepełnosprawności, działanie proponowanej dawki wynoszącej 0,6 mg na występowanie rzutów w szerokiej populacji dorosłych pacjentów z RRMS było niewielkie i nie przewyższyło obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Zważywszy, że

- ogólny profil toksyczności (toksyczność ogólna, rakotwórczość i szkodliwy wpływ na reprodukcję) zaobserwowany w badaniach u zwierząt jest niekorzystny i nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego podczas długotrwałego stosowania leku u ludzi, zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, iż mechanizm działania lakwinimodu nie został zbadany w wystarczający sposób i pozostaje nieznanym;
- niewielka skuteczność lakwinimodu przyjmowanego w dawce 0,6 mg w odniesieniu do wskaźnika rzutów u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) nie przewyższa obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania, mimo korzystniejszego wpływu na progresję niepełnosprawności;

- istnieją obawy związane z brakiem realnych działań służących zminimalizowaniu potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego oraz potencjalnego działania zaburzającego czynność układu wewnątrzwydzielniczego, które mogłyby zapewnić bezpieczeństwo długotrwałego stosowania lakwinimodu w grupie pacjentów z RRMS. Istnieją również dowody na to, że skuteczność działań służących zapobieganiu ciąży w trakcie badań klinicznych była ograniczona i istnieje potencjalne ryzyko działania teratogennego oraz odległych skutków działania leku,

w związku z tym w dniu 23 stycznia 2014 r. CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania lakwinimodu w proponowanej dawce wynoszącej 0,6 mg w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego jest niekorzystny i zalecił odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Nerventra, uzasadniając swoją decyzję tym, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wyżej wymienionego produktu leczniczego nie zostały wykazane w sposób właściwy ani wystarczający.

W dniu 24 marca 2014 r. wnioskodawca przedłożył szczegółowe podstawy do wniosku o ponowną ocenę opinii CHMP, w której zalecono odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

*Streszczenie podstaw do ponownej oceny przedstawionych przez wnioskodawcę:*

Wnioskodawca przedstawił następujące argumenty:

Podstawy odwołania od decyzji – kwestie niekliniczne

- Lakwinimod jest aktywatorem AhR i wykazuje pewne podobieństwo do innych związków aktywujących ten receptor, w tym leków i związków dostarczanych z pokarmem. Na podstawie dodatkowych analiz przeprowadzonych w celu poznania mechanizmów działania omawianego produktu wnioskodawca stwierdził, iż oczywistym jest, że lakwinimod w znacznym stopniu różni się od TCDD/DLC i nie wykazuje takiego samego działania toksycznego jak ta grupa związków. Większe podobieństwo istnieje pomiędzy lakwinimodem a pokarmowym aktywatorem AhR – indolo-3-karbinolem (I3C) – związkiem występującym w brokułach oraz innych warzywach kapustnych.
- Lakwinimod wiązał się z małą częstością występowania nowotworów jamy gębowej i macicy u samic oraz nowotworów tarczycy u samców szczura. Wnioskodawca twierdzi, że wyniki dotyczące działania rakotwórczego są swoiste gatunkowo i nie oznaczają zwiększonego ryzyka wystąpienia takiego działania u ludzi.
- W odniesieniu do zastrzeżenia CHMP dotyczącego powodowania przez lakwinimod zaburzeń czynności układu wewnątrzwydzielniczego wnioskodawca uznał, że produkt ten wyraźnie różni się od związków zaburzających czynność układu wewnątrzwydzielniczego, takich jak dietylostilbestrol (DES), gdyż ani lakwinimod, ani jego występujący w śladowych ilościach metabolit – N-deetylowany metabolit (DELAQ) – nie wiążą ani nie aktywują receptora estrogenu.
- W odniesieniu do zastrzeżenia CHMP dotyczącego toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję wnioskodawca uznał, iż udział AhR jest możliwy, biorąc pod uwagę jego rolę w procesach rozwojowych u zwierząt. Jednak w celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka działania teratogennego u ludzi wnioskodawca zobowiązał się wprowadzić rygorystyczny program zapobiegania ciąży obowiązujący w badaniach klinicznych oraz program po wprowadzeniu produktu do obrotu mający na celu zapobieganie narażeniu kobiet w ciąży na lakwinimod.
- W odniesieniu do zastrzeżeń CHMP dotyczących braku wiedzy na temat farmakologicznego sposobu działania lakwinimodu oraz potencjalnego udziału AhR wnioskodawca uznał, że farmakologiczny sposób działania lakwinimodu został dokładnie zbadany oraz że lakwinimod wykazuje szereg podobnych działań biologicznych na układ odpornościowy jak inne aktywatory AhR (w tym TCDD/DLC). Jednak istnieją wyraźne różnice w mechanizmach na poziomie komórkowym. Choć jest prawdopodobne, że AhR bierze udział w biologicznym/farmakologicznym sposobie

działania lakwinimodu, obecnie nie istnieje żaden dowód molekularny potwierdzający tę hipotezę. Wnioskodawca zobowiązał się do kontynuacji badań dotyczących sposobu działania lakwinimodu, jak również do zbadania mechanizmów prowadzących do występowania działań niepożądanych u zwierząt w celu lepszego wyjaśnienia potencjalnego znaczenia tych działań dla człowieka.

#### Kwestie dotyczące korzyści i ryzyka stosowania

Wnioskodawca uznał, że wykazano skuteczność lakwinimodu w odniesieniu do wyników opartych na występowaniu rzutów, zgodnych z wynikami uzyskanymi w przypadku innych standardowych metod leczenia RRMS. Wpływ lakwinimodu na progresję niepełnosprawności jest znaczny i stały, utrzymuje się przez coraz bardziej rygorystyczne przedziały czasowe w badaniach potwierdzających, a także został wykazany dla wszystkich wartości wyjściowych rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkego (ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Wnioskodawca wspominał, że profil kliniczny leku odpowiada danym nieklinicznym w odniesieniu do rozsianych zmian w prawidłowym obrazie tkance mózgowej, przewlekłych zmian w istocie białej, a także istoty szarej. Wpływ na utratę tkanki mózgowej został również potwierdzony w badaniu dodatkowym ALLEGRO MRI, w którym wykazano zmniejszenie atrofii całego mózgu i regionalnej atrofii wzgórza, zachowanie współczynnika transferu magnetyzacji w całym mózgu oraz w niezmienionej istocie szarej, a także zmniejszenie powstawania trwałych zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych.

Taki mechanizm działania może zaoferować alternatywną metodę leczenia pacjentów z RRMS i może stanowić szczególną wartość dla pacjentów z SM, u których oczekuje się zmniejszenia istotności klinicznej wpływu i częstości występowania rzutów oraz dąży się do zmniejszenia potwierdzonej progresji niepełnosprawności za pomocą alternatywnych środków.

W związku z tym wnioskodawca zaproponował, aby lakwinimod był wskazany do stosowania u pacjentów z RRMS, u których wystąpiło nasilenie się objawów choroby i którzy uzyskali wynik w skali EDSS wynoszący ponad 3 (EDSS > 3).

W przypadku proponowanej grupy pacjentów szczególnie podkreśla się znaczenie zmniejszenia dalszej progresji niepełnosprawności, gdyż jej kolejny etap wywiera klinicznie istotny wpływ na funkcjonowanie pacjentów, zwłaszcza w odniesieniu do zdolności chodzenia. Pacjenci ci charakteryzują się starszym wiekiem, dłuższym przebiegiem choroby, otrzymywaniem leczenia modyfikującego przebieg choroby dostępnego w państwach członkowskich oraz umiarkowaną niepełnosprawnością, jak również utratą tkanki mózgowej pomimo leczenia z zastosowaniem dostępnych leków modyfikujących przebieg choroby. Estymacja punktowa profilu skuteczności w tej grupie pacjentów obejmuje zmniejszenie częstości występowania rzutów o 25%, redukcję sześciomiesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności o 53%, jak również zmniejszenie atrofii mózgu. Ogólnie, choć nie zaobserwowano różnic w wyniku w skali EDSS pomiędzy tymi dwiema podgrupami badanymi w odniesieniu do wpływu leczenia na kluczowe kliniczne punkty końcowe oraz punkty końcowe dotyczące wyników MRI, wyjątek stanowi złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC). W podgrupie pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali EDSS > 3 zaobserwowano znaczny wpływ lakwinimodu na wyniki w skali MSFC (średnia różnica wyniku standaryzowanego wyniosła 0,25;  $p = 0,0009$ ). Interakcja w odniesieniu do uzyskanego w podgrupie skutku leczenia określonego na podstawie wyniku w skali MSFC jest istotna statystycznie ( $p = 0,0037$ ). Zaobserwowano istotne korzyści z leczenia w odniesieniu do oceny szybkości chodu na odcinku 7,5 m (25 stóp) (test T25FW), co wydaje się potwierdzać działanie leku określone na podstawie wyniku w skali MSFC w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali EDSS > 3. Wpływ leczenia na wyniki testu T25FW był również widoczny w badaniach ALLEGRO i BRAVO. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy lakwinimodem a placebo w przypadku testu PASAT (ang. Paced Auditory Serial Addition



Test) lub testu 9HPT (ang. 9-Hole Peg Test) w żadnej z podgrup pacjentów, choć kierunek zmian był zgodny z działaniem lakwinimodu.

Zdaniem wnioskodawcy u pacjentów tych wystąpił znaczny, wynoszący 59% wpływ na wyniki testu T25FW, co wskazuje na istotną korzyść w odniesieniu do aktywności ruchowej oraz uzasadnia istotny wpływ na potwierdzoną progresję niepełnosprawności.

Zidentyfikowane ryzyko kliniczne i laboratoryjne stosowania lakwinimodu ma zazwyczaj charakter łagodny i nie budzi obaw w odniesieniu do omawianej grupy pacjentów. Oczekuje się, iż potencjalne zagrożenia związane z działaniem teratogennym oraz potencjalnym działaniem rakotwórczym u ludzi, które mogą wynikać z długotrwałego stosowania leku, zostaną zminimalizowane w nowo zidentyfikowanej podgrupie docelowej poprzez znaczne zmniejszenie częstości występowania ciąży w tej grupie, jak również krótszy czas potencjalnego narażenia podczas fazy RRMS, gdyż pacjenci ci rozpoczynają leczenie na późniejszym etapie choroby. Zdaniem wnioskodawcy jest to szczególnie uzasadnione, gdyż lakwinimod nie wykazuje działania mutagennego ani klastogennego.

Biorąc pod uwagę niewielki wpływ lakwinimodu na występowanie rzutów, jego większy wpływ na progresję niepełnosprawności oraz potencjalne zagrożenia, wnioskodawca uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania omawianego leku w grupie docelowej obejmującej pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali EDSS wynoszący powyżej 3, jest korzystny.

#### Środki służące zminimalizowaniu potencjalnego ryzyka

Wnioskodawca uznał, że nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego związanego z długotrwałym stosowaniem leku u ludzi, gdyż u szczurów, którym podawano lakwinimod, zaobserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów błony śluzowej jamy gębowej oraz gruczolakoraka macicy. Jednak wnioskodawca uznał, iż wyniki dotyczące działania rakotwórczego uzyskane w badaniach na gryzoniach są swoiste gatunkowo i nie oznaczają zwiększonego ryzyka wystąpienia takiego działania u ludzi. Ponadto brak sygnałów dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia raka pochodzących z obszernego programu badań klinicznych, fakt odmiennego niż w przypadku DLC sposobu aktywacji szlaku receptora AhR przez lakwinimod, jak również znaczny poziom niepewności dotyczącej zauważalnego ryzyka wystąpienia raka u ludzi nawet w przypadku stosowania DLC u narażonych pacjentów rozwiewa obawy dotyczące tego potencjalnego ryzyka związanego z długotrwałym stosowaniem leku. Ponadto w przypadku grup pacjentów z RRMS, którzy uzyskali wynik w skali EDSS wynoszący ponad 3, narażenie będzie znacznie zmniejszone. Brak oczywistych działań klinicznych lub laboratoryjnych służących zminimalizowaniu tego potencjalnego działania rakotwórczego jest typowy dla tego rodzaju ryzyka, podobnie jak w przypadku innych produktów wykazujących działanie rakotwórcze u zwierząt. Wnioskodawca zaproponował wdrożenie działań podobnych to tych, które zaproponowano w odniesieniu do innych produktów związanych z potencjalnym lub zidentyfikowanym ryzykiem wystąpienia raka, w tym badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu (ang. post-authorisation safety study, PASS) w celu dokładniejszego określenia ryzyka. Badanie PASS będzie zgodne ze wszystkimi zaleceniami CHMP. Zasugerowano wprowadzenie dodatkowych zmian do oznakowania opakowań, w tym zamieszczenia dodatkowego ostrzeżenia dotyczącego potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego.

Wnioskodawca przyznał również, że nie można wykluczyć potencjalnego działania teratogennego lakwinimodu oraz działań związanych z jego długotrwałym stosowaniem u człowieka, a także zaproponował wdrożenie kompleksowego programu zapobiegania ciąży.

CHMP dokonał oceny całości szczegółowych podstaw do ponownej oceny oraz argumentów przedstawionych przez wnioskodawcę, wziął pod uwagę opinię naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group (SAG) – Neurology) z posiedzenia w dniu 8 maja 2014 r., grupy roboczej

ds. bezpieczeństwa (ang. Safety Working Party, SWP) oraz Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

### **Stanowisko CHMP w sprawie podstawy decyzji odmownej nr 1**

CHMP podtrzymuje swoją opinię, według której mechanizm działania lakwinimodu nie został zbadany w wystarczający sposób i pozostaje nieznan. Przyczynia się to do niedostatecznej charakterystyki profilu bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę fakt, że lakwinimod jest wielomiejscowym czynnikiem rakotwórczym i teratogennym u zwierząt. CHMP nadal jest zdania, że obecnie nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego związanego z długotrwałym stosowaniem leku u ludzi. Choć wyników uzyskanych w badaniach na zwierzętach nie można uznać za budzące poważne obawy ze względu na prawdopodobnie niegenotoksyczny mechanizm działania rakotwórczego, takie obawy nadal istnieją z uwagi na trudności w ustaleniu znaczenia działania toksycznego u ludzi, wynikające z braku wiedzy na temat mechanizmu działania na podstawie wyników badań na zwierzętach, co jest zgodne z opinią SAG i SWP. Dowody pośrednie przedstawione przez wnioskodawcę w celu wyjaśnienia mechanizmów związanych z działaniem rakotwórczym (nowotwory jamy gębowej i gruczolakorak macicy) nie były przekonujące i potrzebne są dodatkowe dane dotyczące mechanizmu działania w celu rozwiania zaistniałych obaw związanych z bezpieczeństwem.

Choć CHMP wziął pod uwagę opinię SAG, według której lakwinimod, pomimo aktywacji AhR, wydaje się odmienny od związków dioksynopodobnych, nie uznał porównania profilu toksyczności lakwinimodu, TCDD i indolo-3-karbinol (I3C) za dowód wystarczający do potwierdzenia, że lakwinimod jest nietoksycznym agonistą AhR. Jak zaznaczyła SWP, przedstawione przez wnioskodawcę porównanie profilu toksyczności lakwinimodu i TCDD/DLC uznano za wybiórcze. CHMP uznał za bardziej odpowiednie porównanie z wykorzystaniem całości danych dotyczących toksyczności lakwinimodu, co przedstawiono w poprzednim sprawozdaniu SWP podczas oceny wstępnej. Profil toksyczności lakwinimodu obejmujący ogólne działanie prozapalne, działanie rozrostowe (przedłożądek, jama gębowa, płuca i nerki) oraz toksyczność względem wątroby i tarczycy pokrywa się w profilu toksyczności TCDD i DLC. Należy zauważyć, że w trakcie badań klinicznych z użyciem lakwinimodu zaobserwowano działania niepożądane związane ze stanami zapalnymi, takie jak zapalenie otrzewnej, zapalenie wyrostka robaczkowego oraz zwiększony poziom fibrynogenu i białka C-reaktywnego. Inne zdarzenia niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych obejmowały zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, zmiany parametrów hematologicznych oraz zwiększoną częstość występowania bólu pleców i szyi. Zgodnie z tymi obawami CHMP zauważył również, że częstość występowania zapalenia wyrostka robaczkowego była znacznie większa u pracowników narażonych na TCDD po awarii reaktora chemicznego w 1953 r., co podaje w wątpliwość dane porównawcze przedstawione przez wnioskodawcę. Przedstawienie przez wnioskodawcę całości wyników dotyczących ekspresji genów, najlepiej w postaci map cieplnych, umożliwiłoby bezpośrednie porównanie wzorów ekspresji genów wywołanej przez lakwinimod, TCDD oraz I3C i mogłoby pomóc w zrozumieniu nieznanego dotąd mechanizmu działania i toksyczności lakwinimodu, choć CHMP uznał, że profil toksyczności lakwinimodu należy poddać osobnej ocenie. Ponadto, zgodnie z uwagą SAG, trudno ustalić różnice w odniesieniu do związków podobnych do I3C. Nie można wyciągnąć wniosków dotyczących danych przedstawionych na poparcie podobieństwa pomiędzy I3C a lakwinimodem, gdyż nie przedłożono sprawozdania Narodowego Programu Toksykologicznego (ang. National Toxicology Program, NTP) dotyczącego I3C.

Ponadto stwierdzono potencjalne działanie zaburzające czynność układu wewnątrzwydzielniczego, zwłaszcza biorąc pod uwagę działanie teratogenne u szczurów. Działanie to może się wiązać z aktywacją AhR po zastosowaniu lakwinimodu, jednak dalsza ocena nie jest możliwa ze względu na niedostateczne zbadanie mechanizmu działania lakwinimodu.

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące mechanizmu działania, ogólny profil toksyczności lakwinimodu zaobserwowany w badaniach na zwierzętach, w szczególności w odniesieniu do działania rakotwórczego i teratogennego, w dalszym ciągu wzbudza obawy CHMP.

CHMP wziął pod uwagę wnioski SAG w kwestii danych dotyczących działania teratogennego i rakotwórczego, a zwłaszcza fakt, że ryzyko działania rakotwórczego można uznać za dopuszczalne w kontekście wyraźnej korzyści klinicznej oraz że niezbędna jest ścisła zapobieganie ciąży, gdyż lakwinimod jest związkiem o działaniu teratogennym. Ponieważ uznano, iż dołączone do wniosku wyniki głównych badań klinicznych nie wykazały korzyści ze stosowania leku w wystarczający sposób, CHMP uznał, że kwestie dotyczące bezpieczeństwa pozostają nierozwiązane.

### **Stanowisko CHMP w sprawie podstawy decyzji odmownej nr 2**

W trakcie procedury ponownej oceny wnioskodawca zaproponował ograniczone wskazanie „dorośli pacjenci z postępującą, rzutowo-remisywną postacią SM oraz co najmniej umiarkowanym stopniem niepełnosprawności neurologicznej (np. wynikiem w skali EDSS wynoszącym ponad 3). Stosowanie produktu Nervenra nie jest wskazane u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią SM”. Zgodnie z wnioskami SAG CHMP uznał, że taka grupa pacjentów z RRMS nie stanowi ściśle określonej docelowej grupy pacjentów. CHMP zaznaczył też, że wnioskodawca oparł swoją propozycję na odniesieniu do jeszcze nieopublikowanej pozycji piśmiennictwa klinicznego. Wnioskodawca oparł swoją propozycję na wynikach analiz post-hoc uzyskanych u tej konkretnej części pacjentów, którą można uznać za podgrupę w obrębie populacji ogólnej biorącej udział w badaniach klinicznych. W związku z tym należy zachować ostrożność w interpretacji wyników analiz w obrębie podgrupy oraz dopilnować ich prawidłowości, zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie „Wytyczne dotyczące badania podgrup w potwierdzających badaniach klinicznych” (EMA/CHMP/539146/2013). Ponieważ mechanizm działania lakwinimodu nie został ustalony, nie wiadomo, czy można oczekiwać odmiennego działania w oparciu o wyniki w skali EDSS w punkcie wyjściowym.

W programie badań fazy III dotyczącym produktu Nervenra wzięli udział pacjenci z RRMS, którzy uzyskali wynik w skali EDSS wynoszący od 0 do 5,5, zatem brak jest dostępnych danych dotyczących pacjentów z cięższą niepełnosprawnością. Mediana wyniku w skali EDSS w punkcie wyjściowym wynosiła 2,5. Uczestnicy byli pacjentami w pełni chodzącymi z wynikiem do 4,5, zdolnymi do przejścia dystansu 500 metrów z wynikiem 4,0, uzyskującymi wynik 5,5 po zmniejszeniu dystansu do 100 metrów (przy czym stopień niepełnosprawności tych pacjentów był na tyle poważny, że wykluczał zdolność do pełnego wykonywania codziennych czynności; Kurtze JF, 1983). Pojawiły się doniesienia, że począwszy od wyniku wynoszącego 3,0 skala EDSS skupia się bardziej na niepełnosprawności pod względem zdolności do chodzenia niż na innych objawach SM, takich jak sprawność ruchowa rąk lub funkcje poznawcze (Polman CH i wsp., 2010). Ponadto skala EDSS jest mniej czuła na zmiany występujące u chorych z większym nasileniem objawów. Niepełnosprawność pacjentów z SM dotyczy wielu układów czynnościowych i obejmuje objawy inne niż tylko zaburzenia chodu, takie jak zmęczenie, ból, upośledzenie funkcji poznawczych oraz zaburzenia czynności jelit i pęcherza moczowego, natomiast korzyści ze stosowania leku w odniesieniu do wszystkich tych objawów pozostają niejasne.

Skutek leczenia był nieco lepszy w przypadku pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali EDSS wynoszący ponad 3,0 w przeciwieństwie do chorych z wynikiem wynoszącym 3,0 i mniej, zarówno w odniesieniu do wartości ARR (odpowiednio 25% i 20%), czasu do trzymiesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (odpowiednio 40% i 31%), czasu do sześciomiesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (odpowiednio 53% i 40%), jak również wyniku standaryzowanego w skali MSFC. Jednak różnica w zakresie atrofii mózgu oraz zmian w obrazach T2-zależnych jest niewielka, a wpływ na zmiany w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem jest połowiczny. Mniejszy wpływ na zmiany w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu

gadolinem zaobserwowano u pacjentów z większym stopniem niepełnosprawności, co może stanowić problem w przypadku długotrwałego leczenia.

Przedłożone dane wskazują na stosunkowo niezmienny wpływ w zakresie wszystkich wyników w skali EDSS wynoszących od 0 do 5,5. Działanie lakwinimodu nie wydawało się odmienne w zależności od wyniku wyjściowego w skali EDSS ani innych cech grupy pacjentów z RRMS, co również zauważyła SAG.

Analizy podgrup pacjentów pod kątem sześciomiesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności wykazały niewielką różnicę liczbową, niezależnie od tego, czy wybrany punkt odcięcia dla wyniku w skali EDSS wynosił 2, czy 3.

CHMP przyznał, że główna różnica wydawała się związana z poprawą wyniku standaryzowanego w skali MSFC, gdzie statystycznie istotną różnicę obserwuje się od wyniku wyjściowego w skali EDSS wynoszącego 3,5. Skala MSFC jest trzyczęściowym, ilościowym instrumentem do oceny stanu sprawności rąk i nóg oraz funkcji poznawczych na podstawie testu polegającego na wprowadzeniu dziewięciu kołków do pasujących otworów (ang. 9-hole peg test, 9HPT) badającego stopień zręczności rąk, testu FTW-25 (ang. Timed 25-Foot Walk) oceniającego sprawność nóg oraz słuchowego testu dodawania (ang. Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT) w wersji trzysekundowej (PASAT3), oceniającego funkcje poznawcze. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy lakwinimodem a placebo ( $p = 0,5893$ ) w odniesieniu do wyników w skali MSFC uzyskanych w miesiącu 24. w populacji ogólnej pacjentów, co uznano za sprzeczne z działaniem zaobserwowanym w przypadku wyniku w skali EDSS oraz atrofii mózgu.

Poprawa wyniku standaryzowanego w skali MSFC u pacjentów z wynikiem w skali EDSS wynoszącym  $> 3$  wynosiła 0,245. Jednak nie stwierdzono dopuszczalnej, istotnej klinicznie zmiany w odniesieniu do wyniku standaryzowanego w skali MSFC (Polman JC i wsp., 2010). Wydaje się to wynikać głównie z poprawy wyników testu T25FW, natomiast w przypadku testów PASAT i 9HPT różnica jest bardzo niewielka. Wartość wyjściowa w teście T25FW wynosiła  $8,29 \pm 6,81$  sekundy u pacjentów z wynikiem w skali EDSS wynoszącym  $> 3,0$ . Po upływie 24 miesięcy wynik testu T25FW był o 4,732 sekundy większy w grupie przyjmującej placebo i o jedynie 1,941 sekundy większy w grupie przyjmującej lakwinimod w dawce 0,6 mg. Jednak nie przedłożono danych dotyczących osób, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (wzrost wynoszący 20% i więcej w teście T25FW), co byłoby pomocne w ocenie istotności klinicznej. Jednak największy udział lakwinimodu podawanego w dawce 0,6 mg w poprawie względem potwierdzonej progresji niepełnosprawności zaobserwowano w przypadku wyników dla układów funkcjonalnych w skali EDSS, dotyczących układu piramidowego (37%), mózdzku (33%) oraz chodu (41%). Ponadto podczas badań fazy III poprawa w zakresie chodu była niezależna od progresji niepełnosprawności.

Dokładny mechanizm działania w odniesieniu do wyniku testu T25FW jest nieznan, natomiast fakt, iż nie omówiono kwestii jednoczesnej poprawy w zakresie innych obszarów (np. wzroku, jakości życia) utrudnia umieszczenie tych zmian w odpowiednim kontekście oraz sformułowanie założeń dotyczących długotrwałego leczenia, zwłaszcza po uwzględnieniu niewielkiego wpływu na występowanie rzutów oraz zmiany w obrazach T1- i T2- zależnych w badaniu MRI. Ponadto test T25FW jest krótkim testem, a wyników nie potwierdzono danymi uzyskanymi w innych testach chodu, takich jak test dłuższego chodzenia lub skala chodu w SM. Podsumowując, brak podobnych dodatnich wyników dotyczących obszarów innych niż chód u pacjentów z wynikiem wyjściowym w skali EDSS wynoszącym  $> 3$  potwierdza, że taka populacja pacjentów nie stanowiła prawidłowo określonej i uzasadnionej z klinicznego punktu widzenia podgrupy pacjentów z RRMS. Ponadto, jak wynika z naturalnego przebiegu choroby, po osiągnięciu pewnego stopnia niepełnosprawności przez pacjentów z RRMS u niektórych z nich następuje faza, w której postęp choroby wydaje się mniej zależny od wcześniej występującego stanu zapalnego/rzutów, które wydają się z czasem słabnąć/ustępować, ale w bardziej zależny od degeneracyjnego składnika choroby. Jest to tak zwana „wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego”. Jednak występowanie tej postaci

choroby wśród pacjentów jest bardzo zmienne i nie dotyczy konkretnego punktu czasowego, ale raczej stanowi ciągły proces przechodzenia z jednej fazy choroby do drugiej. Nie istnieje żadna ustalona definicja służąca do identyfikacji pacjentów, u których nastąpi progresja do wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis, SPMS), natomiast uznaje się, iż sam stopień niepełnosprawności mierzony w skali EDSS nie jest wystarczający do odpowiedniego zdefiniowania tej grupy pacjentów. W rzeczywistości, z klinicznego punktu widzenia, ustalenie wyraźnego punktu „odcięcia” dla wyniku w skali EDSS nie jest możliwe, natomiast trzypunktowy wynik wydaje się raczej przypadkowy. Identyfikacja pacjentów znajdujących się „na granicy” postępującej niepełnosprawności może być niewykonalna.

CHMP wziął pod uwagę fakt, iż pacjenci, u których następuje przejście do progresywnej postaci choroby, mogą odnieść korzyści z leczenia ukierunkowanego na degeneracyjny składnik choroby, jednak jak dotąd nie wykazano takiego działania w przypadku stosowania lakwinimodu u pacjentów z faktycznie postępującymi postaciami SM, zgodnie z wyraźnie określonymi wymogami wytycznych dotyczących badań klinicznych produktów leczniczych do stosowania w leczeniu stwardnienia rozsianego lub wytycznych dotyczących SM (CPMP/EWP/561/98, Rev.1).

Określenie □ „pacjenci, u których wystąpiło nasilenie się objawów choroby i którzy uzyskali wynik w skali EDSS wynoszący > 3” nie stanowi odpowiedniej definicji pacjentów, w przypadku których progresja choroby następuje w sposób niezależny od występowania rzutów oraz nie precyzuje jednorodnej podgrupy pacjentów. W rzeczywistości u pacjentów z RRMS, którzy uzyskali wynik w skali EDSS > 3 mogła nastąpić i utrzymać się progresja choroby ściśle związana z występowaniem rzutów. Biorąc pod uwagę fakt, iż w UE pacjenci z RRMS, którzy uzyskali wynik w skali EDSS wynoszący > 3, będą powszechnie objęci leczeniem, w przypadku braku odpowiedzi na DMT („nasilenia się objawów choroby”) istnieje szereg opcji leczenia o dobrze określonym stosunku korzyści do ryzyka stosowania u pacjentów z RRMS, będących produktami proponowanymi do stosowania w dowolnej z dostępnych opcji leczenia. Ponadto dane z poprzedniej procedury wskazały na brak istotności statystycznej wpływu lakwinimodu na wartość ARR, atrofię mózgu i progresję niepełnosprawności w porównaniu z placebo u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali interferony (statystycznie istotny był jedynie wpływ na parametry MRI). W rzeczywistości działanie lakwinimodu podawanego w dawce 0,6 mg było 2 razy słabsze niż w podgrupie pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali interferonów w odniesieniu do wartości ARR (odpowiednio 13% i 27%), atrofii mózgu (odpowiednio 17,4% i 34,6%) oraz czasu sześciomiesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności, określonej na podstawie wyniku w skali EDSS (odpowiednio 28,7% i 58,2%). W przypadku niewielkiej podgrupy pacjentów, którzy wcześniej stosowali glatiramer (n = 84) nie stwierdzono wpływu lakwinimodu na wartość ARR w porównaniu z placebo (n = 89). Choć zaobserwowano działanie lakwinimodu w porównaniu z placebo w odniesieniu do innych punktów końcowych (progresji niepełnosprawności oraz parametrów MRI), nie było ono statystycznie istotne. Ustalenia te podają w wątpliwość zasadność stosowania lakwinimodu w podgrupie pacjentów z RRMS, u których wystąpiło nasilenie się objawów choroby pomimo stosowanego leczenia.

Ponadto nie można dokonać ekstrapolacji danych na pacjentów z większym stopniem niepełnosprawności w odniesieniu do chodu, gdyż w głównych badaniach klinicznych, których wyniki przedłożono wraz z obecnym wnioskiem, nie brali udziału pacjenci z wynikiem w skali EDSS wynoszącym 6 i więcej.

Proponowany sposób działania odnosi się do wyników badań przedklinicznych dotyczących działania neuroprotektynowego i przeciwzapalnego. W związku z powyższym CHMP zauważył, że wraz ze wzrostem liczby białych krwinek zgłaszano zwiększone stężenie białka C-reaktywnego obserwowane po leczeniu z użyciem lakwinimodu, co podaje w wątpliwość takie twierdzenie. Ból pleców i szyi oraz zapalenie wyrostka robaczkowego uznano za ryzyko kliniczne. W odniesieniu do zwiększonego poziomu markerów zapalnych, przeprowadzono szczegółowe badanie stężenia

fibrynogenu i białka C-reaktywnego pod kątem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności. W badaniach klinicznych zmiana stężenia fibrynogenu z prawidłowego na zwiększone występowała u większej liczby pacjentów otrzymujących lakwinimod w porównaniu z placebo (odpowiednio 42,9% i 33,8%), natomiast zmiana stężenia CRP z prawidłowego na zwiększone była podobna w obu grupach (odpowiednio 16,5% i 17,8%). U większości pacjentów nie stwierdzono zmian w zakresie wyjściowego stężenia CRP (odpowiednio 80,4% i 79,4%).

Podczas ustnych wyjaśnień w dniu 19 maja 2014 r. wnioskodawca zrezygnował z zaproponowanego ograniczonego wskazania „dorośli pacjenci z postępującą, rzutowo-remisyjną postacią SM oraz co najmniej umiarkowanym stopniem niepełnosprawności neurologicznej (np. wynikiem w skali EDSS wynoszącym ponad 3). Stosowanie produktu Nerventra nie jest wskazane u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią SM”. Wnioskodawca zaproponował przywrócenie szerokiego wskazania do stosowania u pacjentów z RRMS, którego pierwotnie dotyczył przedstawiony wniosek. Na podstawie najnowszej dostępnej oceny oraz wniosków SAG wnioskodawca utrzymał swoje stanowisko w sprawie zasadności stosowania lakwinimodu w leczeniu szerokiej populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), gdyż według wnioskodawcy SAG uznała, iż ryzyko stwierdzone na podstawie badań nieklinicznych nie stanowi poważnego zagrożenia dla człowieka. Wnioskodawca nadal zobowiązuje się do rozważenia zawarcia ograniczonych wskazań w oznakowaniu opakowań w celu zminimalizowania zgłoszonych obaw dotyczących bezpieczeństwa, w tym np. wskazania do stosowania w leczeniu drugiego rzutu.

Po rozważeniu powyższego, jak również całości danych dotyczących skuteczności, obawy CHMP w dalszym ciągu budzi fakt, iż skuteczność stosowania lakwinimodu w proponowanej dawce wynoszącej 0,6 mg w odniesieniu do liczby rzutów była niewielka w proponowanej szerokiej populacji pacjentów z RRMS. Choć zaobserwowano bardziej obiecujące działanie względem progresji niepełnosprawności, wymaga to potwierdzenia. Nieznany mechanizm działania oraz raczej niewielki wpływ na występowanie rzutów podważa zasadność stosowania lakwinimodu w leczeniu szerokiej populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

### **Stanowisko CHMP w sprawie podstawy decyzji odmownej nr 3**

CHMP podtrzymuje swoją opinię, że nie można obecnie wykluczyć potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego ani potencjalnego działania zaburzającego czynność układu wewnątrzwydzielniczego oraz że nie istnieją żadne oczywiste działania służące zminimalizowaniu tego ryzyka. Zgodnie z opinią PRAC i SAG wyrażoną w trakcie procedury ponownej oceny wątpliwości dotyczące skuteczności działań służących zapobieganiu ciąży w praktyce klinicznej, stosowanych w celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka działania teratogennego, nie rozwiewają zaistniałych obaw. Podsumowując, CHMP uznał, że wspomniane potencjalne ryzyko przewyższa niewielkie korzyści w odniesieniu do występowania rzutów, które wykazano w przypadku podawania lakwinimodu w dawce 0,6 mg w proponowanej grupie pacjentów z RRMS, pomimo bardziej obiecującego wpływu na progresję niepełnosprawności.

Ponieważ uznano, że wyniki głównych badań klinicznych dołączone do obecnego wniosku nie wykazały wystarczających korzyści ze stosowania leku, CHMP uznał, że zaproponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie rozwiewają obaw powstałych w związku z wynikami badań przedklinicznych, a zatem nie są one obecnie w stanie zmniejszyć ryzyka do dopuszczalnego poziomu.

## Podstawy decyzji odmownej

Zważywszy, że

- wykazaną skuteczność lakwinimodu podawanego w dawce 0,6 mg w odniesieniu do liczby rzutów u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) uznano za niewielką. Zaobserwowano bardziej obiecujące działanie względem progresji niepełnosprawności, jednak wymaga to potwierdzenia;

profil toksyczności (w szczególności szkodliwy wpływ na reprodukcję, ale również działanie rakotwórcze) zaobserwowany w badaniach na zwierzętach budzi obawy, biorąc pod uwagę trudności w ustaleniu istotności działania toksycznego w przypadku ludzi, wynikające z braku wiedzy na temat mechanizmu działania leku na podstawie wyników badań na zwierzętach. Istnieją obawy w związku z tym, czy działania służące zapobieganiu ciąży, stosowane w celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka działania teratogennego w praktyce klinicznej, są wystarczające. Brak jest dostępnych środków służących zminimalizowaniu potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego. Dlatego proponowane środki zarządzania ryzykiem nie rozwiewają obaw powstałych w związku z wynikami badań przedklinicznych;

w związku z powyższym ograniczona skuteczność lakwinimodu u pacjentów z RRMS została uznana za niewystarczającą do przewyższenia obaw związanych z bezpieczeństwem. Dlatego uznano, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania tego leku w badanej grupie pacjentów z RRMS jest obecnie niekorzystny,

w związku z tym CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania lakwinimodu w dawce 0,6 mg w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego jest niekorzystny.

CHMP jest zdania, że zgodnie z art. 12 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wyżej wymienionego produktu leczniczego nie zostały wykazane w sposób właściwy ani wystarczający.

Z tego względu CHMP zaleca odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Nervertra.