

I LISA

Euroopa Raviameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Nerventra teadusliku hindamise üldkokkuvõte

- Kvaliteediprobleemid

Toimeainete ja valmistoote väljatöötamise, tootmise ning kontrolli teave on rahuldav. Katsetulemused tõendavad, et ravimi olulised kvaliteediomadused on järjekindlad ja ühtlased.

Inimravimite komitee leidis, et ravimi kvaliteet on vastuvõetav. Inimravimite komitee arvamuse esitamise ajal esines mitu väikest lahendamata kvaliteediprobleemi, mis ei mõjuta ravimi kasulikkuse ja riski suhet. Toimeaine kahe võimaliku lisandi iseloomustamise analüüsimeetodite avastamiskiire ei ole esitatud. Toimeaine sünteesi ühe lahusti tehniliste andmete piirid tuleb partii andmete järgi üle vaadata, samuti tuleb läbi vaadata ja valideerida analüüsimeetod. Need küsimused esitati menetluses taotlejale, kuid need jäid täieliku lahenduseta.

- Efektiivsus

Lakvinimoodi inimestel avalduva farmakodünaamilise toime kohta esitati piiratud andmeid. Arvestades, et toimemehhanismi ei ole piisavalt uuritud ja sihtmolekul on endiselt tundmatu, ei saa lakvinimoodi kliinilise farmakoloogia kohta teha järeldusi.

Optimaalset annust ei määratletud, sest 0,6 mg oli ainus III faasi uuringutes kasutatud annus. Kuivõrd üle 0,6 mg annuse kasutamise andmed puuduvad, ei ole lakvinimoodi annuse ja ravivastuse seost kavandatavas patsiendipopulatsioonis optimaalse annuse määramiseks piisavalt hinnatud.

Uuringus ALLEGRO tõestati lakvinimoodi annuse 0,6 mg statistiliselt oluline toime aastapõhisele relapsisagedusele ($p = 0,0024$) võrreldes platseeboga. Kuigi see tulemus oli kooskõlas muude relapsidega seotud tulemusnäitajatega ja seda toetas tundlikkusanalüüs, vähenes lakvinimoodi korral aastapõhise relapsisagedus platseeboga võrreldes vähe – 23% 24 kuu jooksul ($RR = 0,770$, 95% usaldusvahemik: 0,650, 0,911)¹. Uuringus BRAVO, kus kasutati võrdlusravimit (Avonex), ei avaldanud lakvinimoodi 0,6 mg annus aastapõhisele relapsisagedusele platseeboga võrreldes statistiliselt olulist toimet ($RR = 0,823$, 95% usaldusvahemik: 0,664, 1,020, $p = 0,0746$); aastapõhine relapsisagedus vähenes 17,7%. Samas oli Avonexi rühmas võrdluses platseeboga riskisuhe 0,741 (95% usaldusvahemik: 0,596, 0,920, $p = 0,0067$) ja aastapõhine relapsisagedus vähenes 25,9%. Eelmääratletud tundlikkusanalüüsid olid kooskõlas esmase analüüsiga.

Täheldatud varieeruvuse tõttu T2-kahjustuste keskmise mahu baastasemes ja gadoliinium-kontrasteeruvate kollete (GdE) T1-kahjustuste esinemisega ≥ 1 ravirühmades tehti täiendavad järelanalüüsid, milles kasutati neid magnetresonantstomograafia (MRI) parameetreid ühistegurina korrigeeritud mudelis. Selline korrigeeritud analüüs andis platseeboga võrreldes tulemuseks 0,6 mg lakvinimoodi toime ulatuse statistiliselt olulise ($p = 0,0264$) suurenemise aastapõhise relapsisageduse väärtuses ($RR = 0,787$, 95% usaldusvahemik: 0,637, 0,972); samas oli see korrigeeritud tulemus uuringus BRAVO seotud 0,6 mg lakvinimoodi saanud patsientidel aastapõhise relapsisageduse vähese vähenemisega (21,3%). On oluline, et kuigi see lähtetaseme varieeruvus oli olemas ka Avonexi ravirühmas, oli esimeses mudelis Avonexi ravitoime platseeboga võrreldes statistiliselt oluline ($p = 0,0067$) täheldatud suurema ravitoime tõttu – aastane relapsisagedus vähenes 25,9% ($RR = 0,741$, 95% usaldusvahemik: 0,596, 0,920). Lakvinimoodiga võrreldes olid aastapõhise relapsisageduse arvtulemused Avonexi kasuks. Ka ei esinenud lakvinimoodi korral platseeboga võrreldes statistilist olulisust ajas esimese relapsini ($HR^2 = 0,813$, 95%

¹ RR – riskisuhe, p – p-väärtus.

² HR – ohusuhe.

usaldusvahemik: 0,653, 1,014; $p = 0,0659$), seades pärast lähtetaseme korrigeeritud analüüsi kahtluse alla aastapõhise relapsisageduse suhtes täheldatud tulemuste tundlikkuse.

Puude süvenemise teisene tulemusnäitaja oli aeg 3-kuulise kinnitatud suurenemiseni laiendatud invaliidsusseisundi skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) väärtuse järgi. Uuringus ALLEGRO lükkas lakvinimood aega 3-kuulise kinnitatud puude süvenemiseni edasi, andes platseeboga võrreldes tulemuseks statistiliselt olulise vähenemise 36% (HR = 0,641; 95% usaldusvahemik: 0,452, 0,908; $p = 0,0122$). Uuringus BRAVO sellist toimet ei esinenud, andes platseeboga võrreldes tulemuseks väiksema vähenemise 31,3% (HR = 0,687, 95% usaldusvahemik: 0,462, 1,020; $p = 0,0628$). Samas olid puude süvenemise arvtulemused võrreldes Avonexiga lakvinimoodi kasuks, kuigi iga tulemuse 95% usaldusvahemikud kattusid.

Mõlemat keskset registreerimisuuringut ja II faasi uuringut LAQ/5062 hõlmavas metaanalüüsis tõestati lakvinimoodi toime aastapõhisele relapsisagedusele, sest lakvinimoodi korral oli see 21% väiksem kui platseebo korral (RR= 0,79, 95% usaldusvahemik: 0,69, 0,89, $p = 0,0002$). See tulemus oli kooskõlas esialgu esitatud kahe keskse registreerimisuuringu koondanalüüsiga (aastapõhine relapsisageduse vähenemine 21,4%, $p = 0,0005$) ja seda peeti tagasihoidlikuks. Puude süvenemise osas vähenes haiguse 3-kuulise kinnitatud progresseerumise risk 32% (HR = 0,68, 95% usaldusvahemik: 0,52, 0,87, $p = 0,003$).

Lisaks korraldati järelanalüüs, mis hõlmas uuringute ALLEGRO ja BRAVO 6-kuulise püsiva puude süvenemise tulemusi; selgus, et 0,6 mg lakvinimoodi korral vähenes risk 44% (HR = 0,56, 95% usaldusvahemik: 0,41, 0,76, $p = 0,003$). See tulemus oli kooskõlas varasemate andmetega, et 6-kuuline kinnitatud puue süvenes kahes eraldi uuringus (uuringus ALLEGRO 48% ja uuringus 39% BRAVO).

Toetavad uuringud osutavad lakvinimoodi toime püsimisele pikaajalise ravi jooksul seoses aastapõhise relapsisageduse ja puude süvenemisega.

Lakvinimoodiga ravi katkestamise järgsed andmed võimaliku taastumise hindamiseks on piiratud.

Lakvinimoodi toimemehhanism on tundmatu ja üsna tagasihoidlik mõju relapsidele seab kahtluse alla lakvinimoodi sobivuse hulgiskleroosi relapseeruva-remiteeruva vormiga (RRMS) ulatusliku patsiendipopulatsiooni ravimina.

- Ohutusprobleemid

Leitud tähtsad riskid on maksaensüümide sisalduse suurenemine, enamasti kerged hematoloogilised muutused, põletikumarkerite (nt fibrinogeen, C-reaktiivne valk (CRP)) sisalduse suurenemine, selja- ja kaelavalu, apenditsiit.

Näib, et lakvinimoodi mõju maksale piirdub maksaensüümide sisalduse suurenemisega, kuid selle tekemehhanism on tundmatu. Teatati enamasti vähesest asümptomaatilisest maksaensüümide (aspartaattransaminaas (AST),alaniinaminotransferaas (ALT) ja gammaglutamüültransferaas (GGT)) sisalduse suurenemisest, üldiselt 6 kuu jooksul pärast ravi algust. Kesksetes registreerimisuuringutes oli lakvinimoodiga ravitud isikuid, kellel suurenes ALT-sisaldus oluliselt (> 3 korra üle ALT-sisalduse normaalvahemiku ülapiiri) 4,7%, meespatsientidel ilmnis seda sagedamini kui naispatsientidel. Patsientidest, kellel oli ALT-sisaldus lakvinimoodi toimel suurenenud, oli neid, kellel vähenes ALT-sisaldus lakvinimoodiga toimunud ravi jooksul normaalvahemikku, 74%.

I faasi uuringutes suurenesid tervetel vabatahtlikel põletikumarkerite (CRP, erütrotsüütide settimisea (ESR), fibrinogeen) väärtused. Kesksetes registreerimisuuringutes suurenes fibrinogeenisisaldus ja leukotsüütide sisaldus selgesti üle normaalvahemiku ülapiiri lakvinimoodiga ravitud patsientidest suuremal osal kui platseebot saanud patsientidest: fibrinogeenisisaldus vastavalt 40% ja 28% ning leukotsüütide sisaldus vastavalt 27% ja 15%. Fibrinogeenisisalduse

suurenemine ilmnis alates 1. kuust. Kesksetes uuringutes oli kuni 15. kuuni patsiente, kellel oli suurenenud nii CRP- kui ka fibrinogeenisisaldus, lakvinimoodi rühmas veidi rohkem kui platseeborühmas (u 1–2% võrra). 2. kuul oli erinevus statistiliselt oluline (vastavalt ligikaudu 4,1% ja 2,3%) ning seda peeti kliiniliselt oluliseks. Olemas on kuni 4 aastat hõlmavad pikaajalised andmed, mille järgi suurenes 48. kuul lakvinimoodi rühmas potentsiaalselt kliiniliselt olulise CRP-sisalduse suurenemisega patsientide protsent 5,4%-ni. Kesksetes uuringutes oli patsiente, kellel oli fibrinogeenisisaldus potentsiaalselt kliiniliselt oluline (> 6 g/l), lakvinimoodi rühmas rohkem kui platseeborühmas (vastavalt 5,5% ja 2,6%). Suurim fibrinogeenisisaldus ei ületanud $> 2,5$ korda normaalvahemiku ülapiiri ja oli kogu aeg kuni 24. kuuni lakvinimoodi rühmas 9,0 g/l ning platseeborühmas 8,4 g/l. Üldiselt püsis suurenenud fibrinogeeni- või CRP-sisaldus lakvinimoodi rühmas kauem kui platseeborühmas.

Platseeboga võrreldes oli lakvinimoodi hematoloogiline toksilisus oluline, väljendudes leukotsüüdisalduse enamasti vähese suurenemisena ning erütrotsüütide ja trombotsüütide sisalduse vähenemisena. Lakvinimoodi rühmas esines kaks aneemiajuhtumit ja üks leukeemiajuhtum, mida peeti raskeks.

Arvamused lakvinimoodi kantserogeense potentsiaali kohta on praegu varieeruvad. Lakvinimoodi farmakoloogia on ebaselge, mis raskendab kõigi farmakoloogiast põhjustatud proliferatiivsete või metaplastiliste protsesside täielikku mõistmist. Prekliiniliste andmete alusel ei saa välistada võimalikku kantserogeensust suuõõne ja emaka suhtes. Puuduvad andmed mõju mehhanismi kohta selliste võimalike riskide välistamiseks inimestel. Lakvinimoodi, tetraklorodibenso-p-dioksiini (TCDD) ja dioksiinitaoliste ühendite (DLC) võrdlus seoses olulise mitteneoplastilise toksilisusega, arvestades kõiki lakvinimoodi korduva annuse toksilisusuuringuid, näitas, et kuigi histopatoloogilised leiud ei kattunud täielikult, võib järeldada, et lakvinimoodi üldine põletikueelne, hüperplastiline (eelmagu, suuõõs, ja neerud), maksa ja kilpnäärme seotud toksilisuse profiil sarnaneb TCDD ja DLC profiiliga. Lakvinimoodil on ka sarnane dioksiinide klassi toime tugevatoimelise CYP1A2 indutseeriva ravimpreparaadina. Arvestades arüüsüsivesinike retseptori (AhR) vahendatud toksiliste reaktsioonide keerukust ja mitmekesisust, ei eeldata lakvinimoodi ja TCDD täielikku kattuvust. Lisaks täheldati väga suurt sarnasust väärarengute tekkemustris (vt allpool), võrreldes lakvinimoodi ja TCDD teratogeenset toimet rottidel, ning AhRi ja östrogeenretseptori koosmõju ei saa seega välistada. Olulist ebakindlust on endiselt ka seoses immunomodulaatori või immunosupressandi tundmatu potentsiaaliga ning pikaajalise kasutamise võimalike riskidega (st vähk, infektsioonid, põletik), mis põhjustab ka lakvinimoodi ohutusprofiili ebapiisava kirjelduse kavandatud patsiendipopulatsioonis, kuigi praegu olemasolevad kliinilised andmed ei tõenda pahaloomuliste kasvajate, immunosupressiooni ega infektsioonide suurenenud riski.

Lakvinimood oli rottidel teratogeenne, põhjustades emasloomadel hüpospaadiaid. Nende väärarengute tekkeks oli kõige tundlikum rottidel tiinuse 18.–21. päev, samas kokkupuude enne implantatsiooni või imetamise ajal seda liiki väärarengut ei põhjustanud. Hüpospaadiate esinemisest teatati ka F1-põlvkonna isasloomadel ja muud leiud olid muu hulgas annusest sõltuv kasvu aeglustumine, mis püsis suure annuse rühmas kuni täiskasvanuks saamiseni, selge annusest sõltuv puberteedi hilinemine ja vähenenud viljakus, kuigi sperma näitajad olid normaalsed. Lisaks vähenes suure annuse tasemel eesnäärme ja seemnepõiekeste absoluutne mass. F1-põlvkonna emasloomadel esines peale urogenitaalsete häirete ka raviga seotud mõju kasvule, vagiina hilinevad avanemist üksnes suure annuse tasemel, pikenenud östraaltsükli, vähenenud viljakust keskmise ja suure annuse tasemel. Ravi mõjutas ka F2-põlvkonda, nagu nähtub F1-põlvkonna emasloomadest sündinud F2-põlvkonna järglaste vähenenud elujõulisusest (suure annuse rühmas). Enamik F1-põlvkonna loomadel täheldatud leidudest viitasid lakvinimoodi hormonaaltoimele. Lakvinimoodi mõju AhRi ja östrogeenretseptori koostoimele ei saa sisesekreetsiooninäarmete häireid põhjustava võimaliku tekkemehhanismina välistada. Lakvinimoodi teratogeense potentsiaali kohta makaakidel ei saa lõplikke järeldusi teha. Hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes pidid fertiilses eas

naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Samas teatati lakvinimoodi arendusprogrammi ajal 74 rasedusest, millest 43 esinesid lakvinimoodiga kokku puutunud uuringuosalisel (38 ravi saanud naispatsienti ja 5 meessoost uuringuosalist, kes teatasid oma partneri rasedusest) alates 1. septembrist 2013. Lakvinimoodi võimalik hilinenud mõju, mida täheldati prekliinilistes uuringutes (eriti seoses puberteedi ja viljakusega), mis ei ole märgatav sünnihetkel, on inimravimite komitee jaoks oluline probleem, eelkõige kavandatud kasutamisega hulgiskleroosiga patsientidel (enamasti fertiilses eas naised) ning seda, et puudub lakvinimoodi võimalikku toimet suukaudsetele rasestumisvastastele vahenditele käsitlev *in vivo* koostoime uuring.

Keskstes registreerimisuuringutes esines südame isheemiatõbe väiksele esinemissagedusele vaatamata lakvinimoodi rühmas rohkem kui platseeborühmas (vastavalt 0,6% ja 0,1%). Üldiselt oli lakvinimoodi rühmas 20 teadet 15 patsiendi (0,6%) südame isheemiatõvest, sealhulgas diagnoositi 2 patsiendil müokardiinfarkt. Lakvinimoodi rühmas esines 9 surmajuhtumit, millest 2 olid tingitud üks kardiovaskulaarsest kollapsist (äkkisurm 5 tunni jooksul pärast ravi) ja teine müokardiinfarktist (pärast 5-kuulist ravi). Südame-veresoonkonna raske haigusega patsiendid jäeti kesksetest uuringutest välja. Selle alusel ja sarnase struktuuriga ravimi Roquinimex ohutusandmeid arvestades peeti kardiotoksilisust lakvinimoodi võimalikuks riskiks.

Prekliinilistes uuringutes täheldatud koosidemete moodustumise potentsiaali tõttu tuleb ravimiga seotud ülitundlikkusreaktsioone pidada lakvinimoodi potentsiaalseks riskiks, arvestades kavandatavat pikaajalist kasutamist.

Kokkuvõttes on lakvinimood uus aine, mida kavandatakse kasutada RRMS-hulgiskleroosi suukaudseks raviks. Praegu turustatakse Euroopa Liidus mitut hulgiskleroosi ravimit kas suukaudsete või parenteraalsete ravimvormidena, mis on näidustatud esimese või teise valiku ravimina. Lakvinimoodi täpne toimemehhanism ja sihtmolekul on tundmatud. See andmete puudumine on tekitanud olulise probleemi seoses lakvinimoodi farmakoloogiaga, arvestades eriti selle üldist ebasoodsat toksilisusprofiili (üldine toksilisus, kantserogeensus ja reproduktiivtoksilisus). Lisaks seostub toksilisusprofiil hästi AhRi antagonistide, näiteks TCDD (dioksiin) leidudega. Lakvinimoodi peamised riskid inimestele on muu hulgas maksaensüümide ja põletikumarkerite (nt CRP, fibrinogeen) sisalduse suurenemine, selja- ja kaelavalu, hematoloogilised muutused, apenditsiit, samuti loomuuuringutes selgunud võimalik kantserogeensus- ja teratogeensusrisk. Puuduvad võimaliku kantserogeensusrisi vähendamise selged meetmed. Lakvinimoodi kliinilise arendusprogrammi kogemused osutasid raseduse vähesele piiramisele patsiendipopulatsioonis. Sellises kontekstis on võimaliku kantserogeensus- ja pikaajalise endokriinse kahjulikkuse ennetusmeetmete efektiivsus kaheldav. Üldiselt leiti, et kavandatud riskivähendamismeetmed ei suuda neid riske vähendada vastuvõetavale tasemele. Kuigi tõestati puude süvenemist edasilükkav mõju, oli kavandatud annuse 0,6 mg mõju relapsidele RRMS-hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientide ulatuslikus populatsioonis tagasihoidlik, mis ei ületa ohutusprobleeme.

Arvestades, et

- loomkatsetes täheldatud üldine toksilisusprofiil (üldine toksilisus, kantserogeensus ja reproduktiivtoksilisus) on ebasoodne ning ei saa välistada võimalikku kantserogeensusrisi pikaajalise kasutamise korral inimestel, eriti arvestades, et lakvinimoodi toimemehhanismi ei ole piisavalt uuritud ja see on ebaselge;
- lakvinimoodi tagasihoidlik efektiivsus relapsisagedusele RRMS-hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientidel kavandatud annusega 0,6 mg ei ületanud ohutusprobleeme, kuigi esines soodsam toime seoses puude süvenemisega;

- probleemne on selgete võimaliku kantserogeensusriski ja võimalike endokriinhäirete leevendamismeetmete puudumine, millega saaks tagada lakvinimoodi pikaajalise ohutu kasutamise RRMS-hulgiskleroosiga patsiendipopulatsioonis; samuti on andmeid raseduse vältimise meetmete piiratud efektiivsuse kohta kliinilistes uuringutes, mis tõstatab võimaliku teratogeensus- ja arenguhäirete riski probleemi.

Nendel põhjustel järeldas inimravimite komitee 23. jaanuaril 2014, et lakvinimoodi kasulikkuse ja riski tasakaal on RRMS-hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientide ravis kavandatud annuse 0,6 mg korral negatiivne, ja soovitas keelduda Nerventra müügiloa andmisest, sest ravimi ohutus ja efektiivsus ei ole nõuetekohaselt või piisavalt tõestatud.

24. märtsil 2014 esitas taotleja üksikasjalikud põhjendused inimravimite komitee arvamuse (millega soovitati müügiloa andmisest keelduda) taasläbivaatamiseks.

Taotleja esitatud taasläbivaatamise aluste kokkuvõte

Taotleja esitas järgmised argumendid.

Taasläbivaatamise alused – mittekliinilised kaalutlused

– Lakvinimood on AhRi aktivaator ja seetõttu on olemas mõningad sarnasused teiste AhRi aktiveerivate ühenditega, mida sisaldavad ravimid ja toiduühendid. Toimemehhanismide mõistmiseks korraldatud täiendavate analüüside põhjal väitis taotleja, et on selge, et lakvinimood erineb suuresti TCDD/DLC-dest ega põhjusta samu toksilisi toimeid nagu selle klassi ühendid. Suurem sarnasus on lakvinimoodil ja toidu AhRi aktivaatoril indool-3-karbinoolil (13C), mis esineb spargelkapsas ja teistes ristõielistes köögiviljades.

– Lakvinimood indutseeris emastel rottidel vähesel määral suuõõne- ja emakakasvajate ning isastel rottidel kilpnäärme kasvujate esinemist. Taotleja väidab, et kantserogeensuse leiud on liigispetsiifilised ega tähenda suuremat kantserogeensusriski inimestel.

– Seoses inimravimite komitee tõstatatud probleemiga lakvinimoodi võimaliku sisesekreetsiooninäarmete talitlust häiriva toime suhtes väitis taotleja, et lakvinimood erineb selgesti sellistest sisesekreetsioonisüsteemi kahjustavatest ainetest nagu dietüülstilbestrool (DES), sest ei lakvinimood ega sellest tekkiv ainevahetuse saadus N-demetüleeritud metaboliit (DELAQ) ei seo ega aktiveeri östrogeenireseptorit.

– Seoses inimravimite komitee tõstatatud probleemiga arengu- ja reproduktiivtoksilisuse suhtes märkis taotleja, et AhRi osalus nendes tulemustes jääb võimalikuks, pidades silmas AhRi rolli loomade arenguprotsessides. Samas võttis taotleja inimeste võimaliku teratogeense riski leevendamiseks kohustuse rakendada kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgses programmis ranget raseduse vältimise kava, et vältida rasedusaegset kokkupuudet lakvinimoodiga.

– Et vastata inimravimite komitee tõstatatud probleemile seoses lakvinimoodi farmakoloogilisest toimemehhanismis ja AhRi võimaliku osalemise teabe puudumisega, väitis taotleja, et lakvinimoodi farmakoloogilist toimemehhanismi uuriti ulatuslikult, ja järeldas, et lakvinimoodil ja teistel AhRi aktivaatoritel (sealhulgas TCDD/DLC-d) on mitu ühist bioloogilist toimet immuunsüsteemile. Samas erinevad osalevad rakumehhanismid suuresti. Kuigi on tõenäoline, et AhR võib osaleda lakvinimoodi bioloogilises/farmakoloogilises toimemehhanismis, puuduvad praegu selle hüpoteesi kinnitamiseks molekulaarsed andmed. Taotleja kohustus jätkama lakvinimoodi toimemehhanismide ja loomadel täheldatud kõrvalmõjude mehhanismide uurimist, et selgitada võimalikku tähtsust inimesel.

Riski ja kasulikkuse aruanne

Taotleja leidis, et on tõestatud lakvinimoodi efektiivsus relapsisagedusele kooskõlas RRMS-hulgiskleroosi teiste standardraviviisidega. Lakvinimoodi mõju puude süvenemisele oli suur, järjepidev ja püsiv üha rangemate kinnitusaja intervallide tagant ning oli nähtav laiendatud invaliidsusseisundi skaala (EDSS) lähtetaseme spektris.

Taotleja märkis, et kliiniline profiil vastab normaalsena näivas ajukoes hajusate muutustega seotud mittekliinilistele leidudele, kroonilisele valgeaine ja hallaine muutustele. Uuringu ALLEGRO magnetresonantstomograafia lisauuringust saadud lisakinnitus ajukoe hävimist põhjustava toime kohta näitas kogu aju atroofia, talamuse piirkondliku atroofia, kogu aju ja normaalsena näiva valgeaine (NAWM) MTR-i säilimise ning püsivate T1 hüpointensiivsete kahjustuste väljaarenemise vähenemist.

Selline mehhanism võib pakkuda RRMS-hulgiskleroosiga patsientidele alternatiivset raviviisi ja sellel võib olla eriline väärtus nende hulgiskleroosiga patsientidele, kelle relapside ja nende sageduse mõju on eeldatavasti kliiniliselt vähem oluline ning kelle puhul otsitakse asendusravi kinnitatud puude süvenemise vähendamiseks.

Taotleja tegi seetõttu ettepaneku, et lakvinimood oleks näidustatud neile RRMS-hulgiskleroosiga patsientidele, kellel puhul on täheldatud haiguse süvenemist ja kelle puude aste EDSS süsteemis on üle 3 (EDSS > 3).

Kavandatud patsiendirühma jaoks on puude edasise süvenemise vähendamine veelgi suurema tähtsusega, sest nende puude süvenemise järgmistel staadiumidel on kliiniliselt oluline funktsionaalne mõju ja eriti mõju liikumisele. Need patsiendid on vanemad, nende haigus kestab kauem, nad on enamasti saanud liikmesriikides varem ravi haigust modifitseerivate ravimeetoditega ning neil on tekkinud mõõdukas puue ja ajukoe hävimine vaatamata ravile olemasolevate haigust modifitseerivate ravimeetoditega. Efektiivsusprofiili punkthinnangud selles rühmas sisaldavad relapsisageduse vähenemist 25%, kinnitatud puude süvenemise 53% vähenemist 6 kuu jooksul, samuti ajuatroofia vähenemist. Kuigi üldiselt ei täheldatud kummagi rühma vahel diferentseeritud ravitoimet peamistele kliinilistele ja magnetresonantstomograafia tulemusnäitajatele, on hulgiskleroosi funktsionaalne liitskoor (MSFC) erand. EDSS > 3 alamrühmas märgitakse lakvinimoodi olulist MSFC toimet (keskmise z-skoori erinevus 0,25; $p = 0,0009$). MSFC ravi mõju koostoime alamrühma kohta on statistiliselt oluline ($p = 0,0037$). Esines suur ravi kasulikkus T25FW suhtes, mis näib mõjutavat MSFC toimet EDSS > 3 alamrühmas. Ravitoime T25FW suhtes on samuti kummaski uuringus (ALLEGRO ja BRAVO) ilmne. Puudusid olulised erinevused auditiivses PASAT-testis ja motoorses 9-HPT-testis lakvinimoodi- ja platseeborühma vahel kummaski alamrühmas, kuigi muutuse suunad olid kooskõlas lakvinimoodi toimega.

Taotleja väitel esines nendel patsientidel oluline 59% toime T25FW suhtes, mis tõendab olulist kasulikkust motoorikale ja kinnitatud puude süvenemise ulatusliku toime olemasolu.

Lakvinimoodiga seotud tuvastatud kliinilised ja laboratoorsed riskid on tavaliselt kerged ega ole konkreetsetes patsiendirühmas probleem. Inimestele avalduva teratogeensuse võimalikku riski ja võimalikku kantserogeensusriski, mida võib seostada pikaajalise raviga, loodetakse leevendada hiljuti tuvastatud sihtrühma alamrühmas eeldatava raseduse oluliselt väiksemate sageduse kaudu ja üldiselt lühema võimaliku kokkupuutega RRMS-hulgiskleroosi faasis, sest need patsiendid alustavad ravi haiguse hilisemas staadiumis. Taotleja väitel on seda eriti vaja, sest lakvinimoodil ei ole mutageenset ega klastogeenset potentsiaali.

Arvestades lakvinimoodi tagasihoidlikku mõju relapsidele, selle suuremat mõju puude süvenemisele ja võimalikke riske, on taotleja seisukohal, et kasulikkuse ja riski tasakaal EDSS > 3 patsientide sihtrühmas on positiivne.

Võimalike riskide ohjamise meetmed

Taotleja märgib, et võimalikku pikaajalist kantserogeensusriski inimestel ei saa välistada, sest lakvinimoodiga ravitud rottidel täheldati suu limaskestast vähi ja emaka adenokartsinoomide suuremat esinemissagedust. Taotleja väidab samas, et närilistega tehtud uuringutest pärit kantserogeensuse leiud on liigispetsiifilised ega tähenda suuremat kantserogeensusriski inimestel. Lisaks leevendab seda pikaajalise riski probleemi suurenenud vähiriski signaali puudumine ulatuslike kliiniliste uuringute programmis, asjaolu, et lakvinimood aktiveerib AhRi rada teisti kui DLC, samuti oluline ebakindlus seoses inimese vähi jälgitava riskiga isegi DLC-dega kokku puutuvatel isikutel. Lisaks vähendatakse oluliselt kokkupuudet RRMS-hulgiskleroosiga EDSS > 3 patsientide alamrühmas. Selgete kliiniliste või laboratoorsete meetmete puudumine võimaliku kantserogeensuse ohjamiseks on selle riski liigile omane, mis on kooskõlas loomadel avalduvat kantserogeensust näitavate sarnaste toodetega seotud küsimustega. Taotleja tegi ettepaneku rakendada riski edasiseks iseloomustamiseks samasuguseid meetmeid nagu need, mis on kavandatud teiste võimaliku või tuvastatud vähiriskiga toodetel, sealhulgas müügiloa andmise järgne ohutusuring (PASS). PASS toimub kooskõlas inimravimite komitee soovustega. Soovitatakse ka pakendi märgistuse muutmist, sealhulgas lisahoiatust võimaliku kantserogeensusriski kohta.

Taotleja nõustus ka, et lakvinimoodi inimesele olulist võimalikku teratogeensust ja pikaajalist toimet ei saa välistada, ning väitis, et kavatses kehtestada tervikliku raseduse vältimise kava.

Inimravimite komitee hindas kõiki taotleja esitatud taasläbivaatamise üksikasjalikke põhjendusi ja väiteid ning arutas neuroloogia teadusnõuanderühma 8. mai 2014 koosoleku arvamusi ning ravimiohutuse töörühma ja ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee seisukohti.

Inimravimite komitee 1. keeldumisalus

Inimravimite komitee on jätkuvalt seisukohal, et lakvinimoodi toimemehhanismi ei ole piisavalt uuritud ja see on tundmatu. Sellel on oma roll ohutusprofiili ebapiisavas iseloomustuses, kuivõrd lakvinimood on loomadel mitme elundi suhtes kantserogeenne ja teratogeenne. Inimravimite komitee on siiski seisukohal, et võimalikku kantserogeensusriski pikaajalisel kasutamisel inimestel ei saa praegu välistada. Kuigi loomuringute tulemusi ei saa käsitada suure probleemina, sest kantserogeensuse mehhanism võib olla mittegenotoksiline, jäävad sellised probleemid püsima, sest on raske prognoosida toksilisuse asjakohasust inimestel, sest loomuringute tulemustest saadud andmete mõju mehhanism on tundmatu, nagu märgivad teadusnõuanderühm ja ravimiohutuse töörühm. Taotleja esitatud kaardid tõendid kantserogeensete leidude alusmehhanismide selgitamiseks (suuõõne kasvaja ja emaka adenokartsinoom) ei olnud samuti eriti veenvad ja nende ohutusprobleemide välistamiseks on vaja mõju mehhanismi kohta veel andmeid.

Kuigi inimravimite komitee võttis teadmiseks teadusnõuanderühma seisukoha, et lakvinimood näib aktiveerivat AhRi teistmoodi kui dioksiinitaolised ühendid, ei pidanud komitee lakvinimoodi, TCDD, ja 13C-i toksilisusprofiili võrdlust piisavaks tõendiks, et toetada järeldusi, et lakvinimood on mittetoksiline AhRi antagonist. Ravimiohutuse töörühma sõnul peetakse taotleja esitatud lakvinimoodi, TCDD/DLC-de toksilisusprofiili selektiivseks. Inimravimite komitee pidas sobivaks võrdlust, milles kasutatakse lakvinimoodi üldisi toksilisusandmeid, nagu esitati eelmises ravimiohutuse töörühma aruandes esmase hindamise ajal. Lakvinimoodi üldine põletikueelne, hüperplastiline (eelmagu, suuõõs ja neerud), maksa- ja kilpnäärmetoksilisuse profiil sarnaneb TCDD ja DLC-de profiiliga. Tuleb märkida, et lakvinimoodi kliinilistes uuringutes täheldati põletikulisi kõrvaltoimeid peritoniidi, apenditsiidi, fibrinogeeni ja CRP suurenenud sisalduse põhjal. Kliinilistes uuringutes täheldatud muud kõrvalnähud on muu hulgas maksaensüümide sisalduse suurenemine, hematoloogilised muutused ning selja- ja kaelavalu sagenemine. Seoses nende probleemidega märkis inimravimite komitee samuti, et apenditsiidi esinemissagedus suurenes oluliselt töötajatel, kes puutusid pärast üht 1953. aasta keemilise reaktori vahejuhtumit kokku

TCDD-ga, mis seab kahtluse alla taotleja esitatud võrdlusandmed. Taotleja uuritud geeniekspressiooni kõigi tulemuste esitamine, eelkõige *heatmap*-skeemidena, oleks võimaldanud vahetult võrrelda lakvinimoodi, TCDD ja 13C tekitatud geeniekspressiooni mustreid ja oleks olnud kasulik, et mõista lakvinimoodi toimemehhanismi ja toksilisust, mis jääb teadmata, kuigi inimravimite komitee oli üldiselt nõus, et lakvinimoodi toksilisusprofiili tuleks hinnata eraldi. Lisaks, nagu märkis teadusnõuanderühm, on raske leida erinevusi 13C-laadsetest ühenditest. Järeldusi ei saanud teha 13C ja lakvinimoodi sarnasuse kinnitamiseks esitatud andmete kohta, sest ei esitatud viidatud riikliku toksikoloogia programmi aruannet 13C kohta.

Lisaks on olemas võimalik endokriinseid häireid põhjustav toime, arvestades eelkõige rottidel täheldatud teratogeenseid leide. See toime võib olla seotud AhRi aktiveerimisega pärast ravi lakvinimoodiga, kuid neid ei saa täpsemalt hinnata lakvinimoodi toimemehhanismi ebapiisava uurimise tõttu.

Arvestades ebakindlust seoses toimemehhanismiga, on inimravimite komitee arvates endiselt probleem lakvinimoodi loomuringutes täheldatud üldise toksilisusprofiil, eelkõige seoses võimaliku kantserogeensuse ja teratogeensusega.

Inimravimite komitee võttis teadmiseks teadusnõuanderühma järeldused seoses teratogeensuse ja kantserogeensuse leidudega, eriti seda, et kantserogeensusrisk oleks vastuvõetav selge kliinilise kasulikkuse kontekstis ja et nõutav oleks raseduse range vältimine, sest lakvinimood on selgelt teratogeenne ühend. Kuivõrd leiti, et kasulikkus ei ole kõnealuse taotluse jaoks esitatud peamistes kliinilistes uuringutes piisavalt tõestatud, leidis inimravimite komitee, et ohutusprobleemid jäävad praegu tasakaalustamata.

Inimravimite komitee 2. keeldumisasutus

Taasläbivaatamise ajal tegi taotleja ettepaneku piirata näidustust järgmiselt: „Süveneva RRMS-hulgiskleroosiga ja vähemalt mõõduka neuroloogilise puudega (nt EDSS > 3) täiskasvanud patsiendid. Nervenra ei ole näidustatud primaarse või sekundaarse progresseeruva hulgiskleroosiga patsientidele.” Kooskõlas teadusnõuanderühma järeldustega oli inimravimite komitee seisukohal, et RRMS-hulgiskleroosiga patsientide rühm ei ole selgelt määratletud sihtrühm. Inimravimite komitee märkis ka, et taotleja ettepanek põhines seni avaldamata kliinilisel allikal. Taotleja tugines ettepanekus selle konkreetse patsientide alamrühma järelanalüüsile, mida võib pidada kliinilistes uuringutes osalenud üldrühma alamrühmaks. Sellisena tuleb alamrühma analüüse tõlgendada ettevaatlikult ja nende valiidsus tuleb tagada, nagu soovitatakse kinnitavate kliiniliste katsete alamrühmade uurimise suunises (EMA/CHMP/539146/2013). Arvestades, et lakvinimoodi toimemehhanism on endiselt määramatu, on ebaselge, kas erinev toime võib eeldatavalt põhineda EDSS-väärtuse lähtetasemel.

Nervenra III faasi uuringukavas osalesid RRMS-hulgiskleroosiga patsiendid EDSS-väärtusega 0...5,5, seega puuduvad raskema puudega patsientide andmed; EDSS-väärtuse lähtetaseme mediaan oli 2,5. Patsiendid olid täielikult ambulatoorsel ravil kuni väärtuseni 4,5, suutsid kõndida 500 meetrit väärtusega 4,0, samas kui väärtusega 5,5 vähenes kõndimiskaugus 100 m-ni (kuid kes olid piisavalt raske puudega, et välistada toimetulek igapäevategevustega; Kurtze JF, 1983). On teatatud, et alates EDSS-väärtusest 3,0 esineb tugev suundumus ambulatoorset ravi vajava puude poole ja et EDSS on vähem tundlik hulgiskleroosi teiste mõõtmete suhtes, nagu käeline ja kognitiivne funktsioon (Polman CH jt, 2010); samuti on EDSS vähem tundlik raskemas seisundis patsientide suhtes. Hulgiskleroosiga seotud puue hõlmab mitu funktsionaalsüsteemi ja sellel on ka muid sümptomeid kui vähenenud liikuvus, näiteks väsimus, valu, kognitiivsed häired, soole- ja põietalitluse häired, ning kasulikkus kõigi nende sümptomite suhtes jääb ebaselgeks.

Ravitoime oli veidi parem EDSS > 3,0 patsientidel võrreldes EDSS ≤ 3,0 patsientidega, seda nii aastapõhise relapsisageduse (vastavalt 25% ja 20%), 3-kuulise kinnitatud puude süvenemise aja (vastavalt 40% ja 31%), 6-kuulise kinnitatud puude süvenemise aja (vastavalt 53% ja 40%) ning

MSFC z-skoori suhtes. Samas erinevus ajuatroofia või T2-kahjustuste korral oli väike ning mõju Gd-võimendatud T1-kahjustustele oli poole võrra väiksem. Väiksemat mõju Gd-võimendatud T1-kahjustustele täheldati suurema puudega patsientidel, mis võib olla probleem pikaajalise ravi ajal.

Esitatud andmed näitavad tõepoolest üsna järjepidevat mõju kogu EDSS-väärtuse vahemikus 0...5,5. Nagu märkis ka teadusnõuanderühm, ei olnud võimalik järeldada, et lakvinimood toiminguks EDSS-väärtuse lähtetaseme või muude RRMS-hulgiskleroosiga patsientide rühma iseloomustavate omaduste järgi erinevalt.

Alamrühmade 6-kuulise kinnitatud puude süvenemise analüüsid esines väike arvuline erinevus selles, kas EDSS-skaala lõpp-punktiks valiti 2 või 3.

Inimravimite komitee nõustus, et peamine erinevus näis olevat MSFC z-skoori paremine, kus nähtub statistiliselt oluline erinevus EDSS-väärtuse lähtetasemest 3,5. MSFC on kolmeosaline kvantitatiivne vahend, mis mõõdab käe, jala ja kognitiivset funktsiooni motoorse 9HPT-standardtestiga (*9-Hole Peg Test*, käe/kämbla osavus), 25 jala (*7,62 m*) kõndimise aeg (*Timed 25-Foot Walk*, T25FW, jalafunktsioon) ja auditiivse PASAT-testi 3 sekundi variant (*Paced Auditory Serial Addition Test*, PASAT3; kognitiivsed võimed). Patsientide üldpopulatsioonis ei esinenud MSFC-väärtuse 24. kuu tulemustes lakvinimoodi ja platseebo vahel statistiliselt olulist erinevust ($p = 0,5893$); seda peeti vastuoluliseks seoses mõjuga EDSS-väärtusele ja aju atroofiale.

MSFC z-skoor parenes EDSS > 3 patsientidel 0,245 võrra. Samas puudub üksmeel, mis on MSFC z-skoori kliiniliselt oluline muutus (Polman JC jt, 2010). See toime näib olevat peamiselt tingitud T25FW tulemuse paremisest ning PASAT- ja 9HPT-testide erinevus on väga väike. EDSS > 3,0 patsientidel oli T25FW lähteväärtus $8,29 \pm 6,81$ s. 24 kuu pärast oli platseeborühmas T25FW väärtus 4,732 s pikem, kuid lakvinimoodi 0,6 mg annuse ravirühmas ainult 1,941 s pikem. Samas ei ole esitatud vastajate andmeid (T25FW $\geq 20\%$ suurenemine), mis oleksid olnud kasulikud kliinilise tähtsuse hindamisel. Täheldati siiski olulist mõju kinnitatud puude süvenemise paremisele lakvinimoodi 0,6 mg annusega EDSS-väärtuse püramidaalses (37%), tserebellaarses (33%) ja liikumisvõime funktsionaalsüsteemi punktisummas (41%). Ka liikumisvõime paremine sõltus III faasi uuringutes puude süvenemisest.

Täpne toimemehhanism T25FW-le on tundmatu ja asjaolu, et ei käsitletud ühtki paralleelset paremist (nt nägemine, elukvaliteet), raskendab nende muutuste üldpilti või pikaajalise ravi mõjude eeldamist, eriti kui täheldati ainult mõõdukat mõju relapsidele ning MRI T1- ja T2-kahjustustele. T25FW on lühiajaline test ja teised ambulatoorsed testid, nagu pikem kõndimistest või hulgiskleroosi kõndimisskaala, selle tulemusi ei kinnita. Ühtekokku lisab sarnaste positiivsete tulemuste puudumine muudes mõõtmetes kui EDSS > 3 lähtetasemega patsientide liikumisvõime argumendi, et see patsiendirühm ei olnud nõuetekohaselt määratletud ja kliiniliselt põhjendatud RRMS-hulgiskleroosiga patsientide alamrühm. Samuti jõuab haiguse iseloomuliku kulu tõttu osa patsiente siis, kui RRMS-hulgiskleroos saavutab puude teatud staadiumi, seisundisse, kus haiguse süvenemine näib vähem sõltuvat varasest põletikust ja/või varastest relapsidest, mis muidu tavaliselt aja jooksul vähenevad (kaovad), ning näib rohkem sõltuvat haiguse degeneratiivsest komponendist. See on n-ö sekundaarse progresseeruva hulgiskleroosi vorm. Samas on see aga patsienditi väga varieeruv ega teki konkreetsel hetkel, vaid on pigem sujuv üleminek. Puudub kokkuleppeline määratlus, mille alusel tuvastada patsiendid, kelle haigus areneb sekundaarseks progresseeruvaks hulgiskleroosiks (SPMS), ja nende piisavaks tuvastamiseks ei saa kasutada ainult EDSS-väärtuse abil mõõdetavat akumuleerunud puude astet. Kliinilisest seisukohast puudub EDSS-väärtusel selge alumine piirväärtus ja väärtus 3 punkti näib olevat üsna meelevaldne. Süveneva puude piiril olevate patsientide väljaselgitamine võib olla teostamatu.

Inimravimite komitee võttis teadmiseks, et patsientidele, kelle haigus on üleminekufaasis progresseeruvasse vormi, võivad tõenäoliselt olla kasulikud ravimeetodid, mis on suunatud haiguse degeneratiivsele komponendile, kuid lakvinimoodi puhul ei ole siiani tõestatud, et sellel oleks

selline toime hulgiskleroosi tõeliste progresseeruvate vormide korral, nagu selgesti nõutakse hulgiskleroosi ravimite kliiniliste uuringute suunises (CPMP/EWP/561/98, Rev.1).

Määratlus „patsiendid, kellel on süvenev haigus ja EDSS > 3” ei ole vastuvõetav määratlus patsientide jaoks, kelle haigus progresseerub relapsidest sõltumatult, ning see ei määratle patsientide homogeenset alamrühma. RRMS-hulgiskleroosiga EDSS > 3 patsientide seisund võib olla progresseerunud ja progresseeruda edasi tihedas seoses relapsidega. Kuivõrd Euroopa Liidus on RRMS-hulgiskleroosiga EDSS > 3 patsiendid üldiselt ravil, on DMT-le vastuse puudumise korral („haiguse süvenemine”) olemas mitu alternatiivset ravimeetodit, mille kasulikkuse ja riski suhe on RRMS-hulgiskleroosi korral hästi määratletud, mille tõttu saaks neid kasutada mis tahes olemasoleva ravivõimaluse korral. Lisaks osutasid eelmise menetluse andmed, et lakvinimoodi mõju aastapõhisele relapsisagedusele, ajuatroofiale ja puude süvenemisele ei olnud varem interferoonidega ravitud patsientidel platseeboga võrreldes statistiliselt oluline (statistiliselt oluline oli ainult toime MRI-parameetritele). Lakvinimoodi 0,6 mg annuse toime oli 2 korda väiksem kui alamrühmas, kus varem ei kasutatud interferoone, seda mitme näitaja suhtes: aastapõhine relapsisagedus (vastavalt 13% ja 27%), ajuatroofia (vastavalt 17,4% ja 34,6%) ning haiguse EDSS-väärtuse järgi kinnitatud progresseerumine 6 kuu jooksul (vastavalt 28,7% ja 58,2%). Varem glatirameeri kasutanud patsientide väikeses alamrühmas (n = 84) puudus lakvinimoodil võrreldes platseeboga (n = 89) toime aastapõhisele relapsisagedusele. Kõigi teiste tulemusnäitajate korral (puude süvenemine ja MRI-parameetrid) täheldati lakvinimoodil võrreldes platseeboga paremat toimet, mis ei olnud aga statistiliselt oluline. Need leiud seavad kahtluse alla lakvinimoodiga ravi asjakohasuse selles RRMS-hulgiskleroosi patsientide alamrühmas, kes saavad ravi, kuid kelle haigus progresseerub.

Ka ei saa tulemusi üle kanda raskema liikumispuudega patsientidele, sest praeguse taotluse jaoks esitatud kliinilistes põhiuuringutes ei osalenud EDSS ≥ 6 patsiente.

Kavandatud toimemehhanism on seotud neuroprotektiivse toime ja põletikuvastase toime prekliiniliste leidudega. Sellega seoses märkis inimravimite komitee, et leukotsüütide sisalduse suurenemisest teatati koos C-reaktiivse valguga (CRP) sisalduse suurenemisega lakvinimoodi ravi järel, mis seab sellise väite kahtluse alla. Selja- ja kaelavalu ning apenditsiit on selgesti märgitud kui kliinilised riskid. Seoses põletikumarkerite sisalduse suurenemisega on uuritud üksikasjalikult fibrinogeeni ja CRP-d seoses kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremusega. Kliinilistes uuringutes oli patsiente, kellel suurenes fibrinogeeni sisaldus normaalsest kõrgeks tasemele, lakvinimoodi rühmas rohkem kui platseeborühmas (vastavalt 42,9% ja 33,8%), kuid patsiente, kellel CRP-sisaldus suurenes normaalsest kõrgeks tasemeni, oli lakvinimoodi rühmas ja platseeborühmas sarnane protsent (vastavalt 16,5% ja 17,8%). Enamikul patsientidel ei muutunud CRP-taseme lähteväärtus (vastavalt 80,4% ja 79,4%).

19. mail 2014 antud suulistel selgitustel loobus taotleja kavatsetud piiratud näidustusest „Süveneva RRMS-hulgiskleroosiga ja vähemalt mõõduka neuroloogilise puudega (nt EDSS > 3) täiskasvanud patsiendid. Nervenitra ei ole näidustatud primaarse või sekundaarse progresseeruva hulgiskleroosiga patsientidele.” Taotleja tegi ettepaneku selle asemel kasutada algses taotluses kasutatud RRMS-hulgiskleroosiga patsientide laiemat määratlust. Uusima olemasoleva hinnangu ja teadusnõuanderühma järelduste alusel jäi taotleja oma seisukoha juurde seoses lakvinimoodi sobivusega RRMS-hulgiskleroosiga ulatusliku patsiendipopulatsiooni raviks, sest taotleja väitel hindas teadusnõuanderühm, et mittekliinilised riskid ei ole inimestel suur probleem. Taotleja säilitas ka kohustuse kaaluda piiravat märgistust, et leevendada tõstatatud ohutusprobleemi, sealhulgas kasutades näiteks teise valiku näidustust.

Arvestades eespool nimetatut ja üldisi efektiivsusandmeid, jäi inimravimite komitee endise seisukoha juurde, et lakvinimoodi efektiivsus on problemaatiline, sest kavandatud annuses 0,6 mg on see kavandatud ulatuslikus RRMS-hulgiskleroosiga patsientide populatsioonis relapsisageduse suhtes tagasihoidlik. Veidi soodsamat toimet täheldati puude süvenemise suhtes, kuid see vajab

kinnitust. Lakvinimoodi tundmatu toimemehhanism ja pigem tagasihoidlik mõju relapsidele seab kahtluse alla lakvinimoodi sobivuse RRMS-hulgiskleroosiga ulatusliku patsiendipopulatsiooni ravimina.

Inimravimite komitee 3. keeldumisalus

Inimravimite komitee jääb seisukoha juurde, et praegu ei saa välistada kantserogeensuse ja sisesekreetsioonisüsteemi kahjustava toime võimalikku riski ning puuduvad selged nende probleemide lahendamise meetmed. Taasläbivaatamise ajal ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee ja teadusnõuanderühma esitatud märkuste kohaselt ei leevenda võimaliku teratogeensusriski probleemi raseduse vältimise meetmete efektiivsuse ebamäärasus kliinilises praktikas. Üldiselt leidis inimravimite komitee, et need riskid kaaluvad üles tagasihoidliku kasulikkuse relapside suhtes, mida täheldati lakvinimoodi kavandatud annuse 0,6 mg korral RRMS-hulgiskleroosiga patsientide sihtrühmas, kuigi toime seoses puude süvenemisega oli soodsam.

Et ei leitud, et käesoleva taotluse jaoks esitatud kliinilistes põhiuuringutes oleks tõestatud piisav kasulikkus, oli inimravimite komitee seisukohal, et kavandatud riskivähendusmeetmed ei leevenda mittekliiniliste leidude tõttu tekkinud probleeme ja seetõttu ei vähenda need praegu riske vastuvõetavale tasemele.

Keeldumise alused

Arvestades, et:

- Lakvinimoodi tõestatud efektiivsust relapsisageduse suhtes hulgiskleroosi relapseeruvaremiteeruva vormiga (RRMS) täiskasvanud patsientidel kavandatud annuses 0,6 mg peetakse tagasihoidlikuks. Soodsamat toimet täheldati seoses puude süvenemisega, kuid see vajab kinnitust.
- Loomuuringutes ilmnenud toksilisusprofiil (eelkõige reproduktiivtoksilisus, samuti kantserogeensus) on problemaatilised seoses inimestele asjakohasuse keeruka prognoosimisega, sest loomuuringute leidude mehhanism on tundmatu. Probleemaatiline on ka võimaliku teratogeensusriski vähendamiseks kliinilises praktikas võetavate raseduse vältimise meetmete piisavus. Puuduvad võimaliku kantserogeensusriski vähendamise meetmed. Kavandatud riskijuhtimismeetmed ei leevenda seega mittekliiniliste leidude tõttu tekkinud probleeme.
- Selles kontekstis ei peeta lakvinimoodi tagasihoidlikku efektiivsust RRMS-hulgiskleroosi korral piisavaks, et see ületaks kaasnevad riskid. Kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse uuritud RRMS-hulgiskleroosiga patsiendipopulatsioonis seega praegu negatiivseks.

Nendel põhjustel järeldas inimravimite komitee, et lakvinimoodi kasulikkuse ja riski tasakaal on RRMS-hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientide ravis kavandatud annuse 0,6 mg korral negatiivne.

Inimravimite komitee on arvamusel, et määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 12 kohaselt ei ole eespool nimetatud ravimi ohutus ja efektiivsus nõuetekohaselt ja piisavalt tõestatud.

Sel põhjusel soovitas inimravimite komitee Nerventra müügiloa andmisest keelduda.