

Anhang

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen
Arzneimittel-Agentur für die Versagung**

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Exondys nach der Überprüfung

- **Qualitätsbedenken**

Die Qualität dieses Arzneimittels wird als annehmbar betrachtet, vorausgesetzt, es wird unter den in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschriebenen Bedingungen angewendet. Die für die einheitliche klinische Leistung des Arzneimittels relevanten physikalisch-chemischen und biologischen Aspekte wurden untersucht und werden auf zufriedenstellende Weise kontrolliert. Zum Zeitpunkt der Stellungnahme stehen keine Bedenken zur Qualität des Wirkstoffs oder des Arzneimittels aus.

- **Wirksamkeitsbedenken**

Für diesen Antrag wurden klinische Daten aus einer 24-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIb-Studie (Studie 201) sowie deren offenen Erweiterungsstudie 202 mit insgesamt 12 Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) vorgelegt. Die primäre Analyse dieser Schlüsselstudie beinhaltete einen 24-wöchigen Vergleich von lediglich 4 mit Eteplirsen behandelten Patienten, die gegenüber der vorgeschlagenen Dosis von 30 mg/kg/Woche exponiert wurden, mit Placebo (n=4) sowie zusätzlich 4 Patienten, die gegenüber 50 mg/kg/Woche exponiert wurden, bei denen im Test der Sechs-Minuten-Gehstrecke kein Unterschied beobachtet wurde. Anschließend wurden im Rahmen einer offenen Erweiterungsstudie längere Vergleiche (die bis zu 4 Jahre dauerten) mit 12 DMD-Patienten unter Eteplirsen im Vergleich zu zwei post-hoc definierten, externen und historischen Kohorten (italienisches Telethon-DMD-Register und Register des Leuven Neuromuscular Reference Centre) durchgeführt. Bei beiden Gruppen (mit Eteplirsen behandelte Patienten und unbehandelte externe Kontrollgruppen) verschlechterte sich die Gehfähigkeit. In den externen Kontrollgruppen (sowohl in der für das Überspringen [Skipping] von Exon 51 geeigneten Kontrollgruppe als auch in der Gruppe, die für beliebiges Exon-Skippping geeignete Patienten enthielt) wurde eine stärkere Verschlechterung beobachtet als bei den mit Eteplirsen behandelten Patienten. In Jahr 3 ist eine Separation zwischen den Kurven ersichtlich (Jahr 3: 144 Meter, $p=0,0055$; Jahr 4: 161 Meter, $p=0,0007$). Auf individueller Ebene ist die Variabilität zwischen Patienten offensichtlich, und die Separation zwischen den Gruppen ist nicht so eindeutig. Beim Verlust der Gehfähigkeit (2/12 der mit Eteplirsen behandelten Patienten vs. 10/13 in den externen Kontrollgruppen in Jahr 4), der North Star Ambulatory Assessment-Ratingskala und der Fähigkeit, aus einer auf dem Rücken liegenden Position aufzustehen, wurde eine Tendenz zugunsten von Eteplirsen beobachtet.

Die wichtigsten Einschränkungen im Datensatz sind auf die begrenzte Anzahl an Patienten pro Arm (welche die Auswertbarkeit der Studienergebnisse beeinträchtigt) sowie auf die Dauer der placebokontrollierten Phase (6 Monate) zurückzuführen. Die zusätzlichen Daten, die im Rahmen der offenen Phase (ein 4-jähriger Behandlungszeitraum) gewonnen wurden, ermöglichen keine überzeugende Schlussfolgerung bezüglich einer relevanten Wirkung von Eteplirsen in dieser Population. Ohne eine angemessene gleichzeitig durchgeführte Kontrolle kann nicht geschlussfolgert werden, dass die Ergebnisse eine wahrhaftige und klinisch bedeutsame Veränderung (Verlangsamung der Progression) des Verlaufs der Erkrankung darstellen. Der Vergleich mit einer externen Kontrollkohorte aus Datenbanken zum natürlichen Krankheitsverlauf weist methodische Mängel auf, und die durch ihn ermittelten Ergebnisse können lediglich als explorativ oder unterstützend angesehen werden. Der Antragsteller hat post-hoc mehrere externe Kontrollen definiert, die für unterschiedliche Vergleiche herangezogen wurden. Die unter Anwendung dieser Strategie möglichen Verzerrungsquellen haben erhebliche Auswirkungen auf die Zuverlässigkeit der Untergruppen und Vergleiche und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen. Dies gewinnt zusätzliche Relevanz, wenn die externen Kontrollen retrospektiv ausgewählt werden. Insgesamt erhöht diese Strategie die Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse noch, anstatt zuverlässige Vergleiche zu liefern.

Während der ersten Beurteilung durch den CHMP wurden drei weitere klinische Studien durchgeführt, um weitere Daten zur Unterstützung des Antrags bereitzustellen. Für eine dieser Studien, PROMOTI (Studie 301), eine offene, multizentrische Studie an DMD-Patienten mit genetisch bestätigter DMD mit Exondeletionen, die für Exon-51-Skipping geeignet waren, wurde eine Zwischenanalyse verfügbar. Der Vergleich wurde mit einem unbehandelten Kontrollarm durchgeführt, der DMD-Patienten enthielt, die für das Skipping eines anderen Exons als Exon 51 geeignet waren. Zwischen den mit Eteplirsen behandelten und den unbehandelten Patienten waren bezüglich der klinischen Endpunkte keine signifikanten Unterschiede zu beobachten. Die Einschränkung aufgrund der geringen Anzahl wird zwar eingeräumt, aber die Tatsache, dass diese auf das kleine Patientenkollektiv zurückzuführen ist, vermag die Unsicherheit bezüglich der beobachteten Ergebnisse nicht zu reduzieren. Zusätzliche Post-hoc-Vergleiche mit anderen externen Kontrollen haben, wie bereits erwähnt, ebenfalls ihre Einschränkungen. Es wurde ein Vergleich mit einer anderen externen, historischen Kohorte vorgelegt (mit Placebo behandelte DMD-Patienten aus der Schlüsselstudie eines anderen Arzneimittels), und zwar sowohl für die gesamte Population als auch für eine Population, die auf DMD-Patienten beschränkt ist, die 300 bis 450 m gehen können; auch hier wurden ähnliche Mängel in Bezug auf die Vergleichsgruppen identifiziert.

Bezüglich des pharmakodynamischen Machbarkeitsnachweises wurde bei manchen Patienten eine mäßige Erhöhung der Produktion von (verkürztem) Dystrophin gezeigt, während bei einigen keine Produktion nachgewiesen wurde. Da die Mindestexpression von verkürztem Dystrophin, die für das Erreichen eines klinisch relevanten Nutzens notwendig ist, weiterhin unbekannt ist, dienen diese Daten hauptsächlich als Unterstützung des Nachweises des vorgeschlagenen Wirkmechanismus des Arzneimittels.

Der Antragsteller beantragte eine Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ basierend auf seiner Behauptung, dass sein Antrag alle Anforderungen der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 erfüllt. Der CHMP gelangte jedoch zu dem Schluss, dass das Arzneimittel nicht alle der in Artikel 4 Absatz 1 der Verordnung festgelegten Kriterien erfüllte, da beispielsweise das aktuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis basierend auf den verfügbaren vorgelegten Daten nicht als positiv eingestuft werden konnte.

- **Sicherheitsbedenken**

Die Beurteilung des Sicherheitsprofils von Eteplirsen wurde durch die Einschränkungen der Sicherheitsdatenbank erschwert. Die einzigen Vergleichsdaten stammen aus Studie 201 (n=12), in der 4 Studienteilnehmer zu 30 mg/kg, 4 zu 50 mg/kg und 4 zu Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen randomisiert wurden. Es liegen Daten aus der Erweiterungsstudie 202 vor, in der über ca. 3 weitere Jahre nur 6 Patienten mit Eteplirsen 30 mg/kg und 6 mit Eteplirsen 50 mg/kg behandelt wurden. Dieser kleine und auf nicht vergleichende Weise gewonnene Datensatz macht die Beurteilung der Langzeitsicherheit unmöglich. Daher ist bei der Interpretation der Sicherheitsdaten Vorsicht geboten, was zuverlässige Schlussfolgerungen zum Sicherheitsprofil des Arzneimittels unmöglich macht.

Für alle in die Schlüsselstudie aufgenommenen Patienten (100 %) und ca. 50 % aller mit einer beliebigen Eteplirsen-Dosis behandelten Patienten wurden UE gemeldet, und zwar überwiegend Hypokaliämie, Kontaktdermatitis, oropharyngeale Schmerzen, Schmerzen während eines Eingriffs, Erbrechen, Gleichgewichtsstörungen und Husten. Ein Vergleich mit unbehandelten Patienten ist schwierig, da nur 4 Patienten 24 Wochen lang Placebo erhielten.

Für die Beurteilung der Langzeitsicherheit liegen nur für eine geringe Anzahl Patienten (6 unter Eteplirsen 30 mg/kg und 6 unter 50 mg/kg) Sicherheitsdaten vor. Mangels eines placebokontrollierten Arms sind keine Schlussfolgerungen möglich. Bei einem mit Eteplirsen 30 mg/kg behandelten Patienten wurde ein Myokarditis-Ereignis mit atypischem Krankheitsbild identifiziert.

Im Hinblick auf die Laborbefunde ist das Hauptbedenken Proteinurie, welche bereits in nichtklinischen Studien beobachtet wurde. Weitere Befunde, die bereits bei anderen Antisense-Oligonukleotiden festgestellt wurden (wie z. B. erhöhte Transaminasen), wurden ebenfalls identifiziert.

Daher wurde das Sicherheitsprofil von Eteplirsen nicht vollständig beschrieben. Aufgrund der begrenzten Datenbankgröße können keine häufig auftretenden UE ($\geq 10\%$) ermittelt werden, und mangels eines Vergleichs-Placebo-Arms ist es nicht möglich, zwischen mit der Erkrankung oder dem Alter der Population zusammenhängenden UE und arzneimittelbedingten UE zu unterscheiden.

- **Begründung für die Versagung**

In Erwägung nachstehender Gründe:

Der CHMP war der Auffassung, dass es mit den aktuell verfügbaren Daten nicht möglich ist, zu schlussfolgern, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Eteplirsen bei DMD-Patienten mit für Exon-51-Skipping geeigneten Mutationen positiv ist, da:

- die Wirksamkeit von Eteplirsen weiterhin nicht nachgewiesen wurde. Es gibt keine Vergleichsdaten zu Patienten unter Placebo nach 24 Wochen, und die verfügbaren Daten zu behandelten Patienten stammen lediglich von einer begrenzten Anzahl von Patienten (n=12). Während dieses 24-wöchigen Behandlungszeitraums war kein Unterschied bezüglich der 6-Minuten-Gehstrecke zwischen Eteplirsen und Placebo festzustellen.
- die vorgelegten zusätzlichen Vergleichsdaten aus verschiedenen externen Kontrollen, welche aus verschiedenen Studien und Populationen stammen, mit erheblichen Einschränkungen bezüglich der Art der angewendeten Methodik (historisch, retrospektiv ausgewählt, post-hoc definiert) einhergehen. Dies erhöht die Unsicherheit bezüglich der Zuverlässigkeit solcher Vergleiche, anstatt bestätigende Daten für die Wirksamkeit zu liefern.
- weiterhin nicht bekannt ist, ob sich die Expression der beobachteten, sehr geringen Menge verkürzten Dystrophins nach der Behandlung mit Eteplirsen in einen klinischen Nutzen für Patienten übersetzen lässt. Zwar mögen die Hinweise auf eine Produktion von verkürztem Dystrophin den Wirkmechanismus des Arzneimittels unterstützen, jedoch ist ein überzeugender

Nachweis einer anhaltenden funktionellen Wirkung notwendig, um die behauptete Wirksamkeit des Arzneimittels in der beabsichtigten Indikation zu stützen.

- aufgrund der begrenzten Anzahl an gegenüber Eteplirsen exponierten Patienten das Sicherheitsprofil weiterhin nicht vollständig beschrieben wurde.

Der CHMP ist der Ansicht, dass die Wirksamkeit und Sicherheit des oben genannten Arzneimittels gemäß Artikel 12 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 nicht ordnungsgemäß oder hinreichend nachgewiesen wurden.

Daher empfahl der CHMP die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ für Exondys.