

Παράρτημα

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που παρουσιάστηκαν από τον
Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Exondys μετά την επανεξέταση

- **Ζητήματα ποιότητας**

Η ποιότητα του παρόντος προϊόντος θεωρείται αποδεκτή όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τους όρους που αναφέρονται στην προτεινόμενη ΠΧΠ. Οι φυσικοχημικές και βιολογικές πτυχές που σχετίζονται με την ομοιόμορφη κλινική απόδοση του προϊόντος έχουν μελετηθεί και ελέγχονται με ικανοποιητικό τρόπο. Κατά τον χρόνο έκδοσης της γνώμης δεν εκκρεμούσε κανένα ζήτημα σχετικά με την ποιότητα της δραστικής ουσίας ή του φαρμακευτικού προϊόντος.

- **Ζητήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα**

Για την παρούσα αίτηση παρασχέθηκαν κλινικά δεδομένα από μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης IIb διάρκειας 24 εβδομάδων (μελέτη 201) και από την ανοιχτή μελέτη επέκτασης 202 σε σύνολο 12 ασθενών με Μυϊκή Δυστροφία Duchenne (DMD). Στην αρχική ανάλυση αυτής της βασικής δοκιμής συγκρίθηκαν για διάστημα 24 εβδομάδων μόνο 4 ασθενείς που έλαβαν ετεπλirsένη οι οποίοι εκτέθηκαν στην προτεινόμενη δόση των 30mg/kg/εβδομάδα έναντι εικονικού φαρμάκου (n=4), και επιπλέον 4 ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν σε δόση 50 mg/kg/εβδομάδα και στους οποίους δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον δείκτη 6MWD (6λεπτη δοκιμασία βάρδισης). Ακολούθησε ανοιχτή μελέτη επέκτασης όπου συγκρίθηκαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (έως και 4 έτη) 12 ασθενείς με DMD οι οποίοι λάμβαναν ετεπλirsένη έναντι δύο εκ των υστέρων ορισθεισών, εξωτερικών και ασυγχρονικών κοορτών (από το μητρώο του Ιταλικού Ιδρύματος Telethon για τη DMD και το μητρώο του Κέντρου Αναφοράς Νευρομυϊκών Παθήσεων στη Λέουβεν). Αμφότερες οι ομάδες (οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετεπλirsένη και οι εξωτερικοί μάρτυρες που δεν είχαν λάβει θεραπεία) εμφάνισαν μείωση της ικανότητας βάρδισης. Εντονότερη επιδείνωση παρατηρήθηκε στις ομάδες εξωτερικών μαρτύρων (τόσο στη δεκτική σε παράκαμψη του εξωνίου 51 ομάδα μαρτύρων όσο και στην άλλη ομάδα που περιλάμβανε ασθενείς δεκτικούς σε παράκαμψη οποιουδήποτε εξωνίου) παρά στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετεπλirsένη. Παρατηρείται εμφανής διάκριση μεταξύ των καμπυλών το 3ο Έτος (3ο Έτος - 144 μέτρα, $p=0,0055$, 4ο Έτος - 161 μέτρα, $p=0,0007$). Σε ατομικό επίπεδο είναι εμφανής η μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών και ο διαχωρισμός μεταξύ των ομάδων δεν είναι τόσο σαφής. Παρατηρήθηκε μια τάση υπέρ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετεπλirsένη όσον αφορά την απώλεια της ικανότητας βάρδισης (2/12 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετεπλirsένη έναντι 10/13 από τους εξωτερικούς μάρτυρες το 4ο Έτος), βάσει της κλίμακας North Star Ambulatory Assessment (NSAA) και της ικανότητας ανασήκωσης από ύπτια θέση.

Οι βασικοί περιορισμοί στα δεδομένα προκύπτουν από τον περιορισμένο αριθμό ασθενών ανά σκέλος (γεγονός που εμποδίζει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης), καθώς και από τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης (6 μήνες). Από τα πρόσθετα δεδομένα της ανοιχτής φάσης, στην οποία η θεραπεία διήρκεσε 4 έτη, δεν συνάγεται με πειστικότητα το συμπέρασμα ότι η ετεπλirsένη έχει σημαντική επίδραση στον εν λόγω πληθυσμό. Χωρίς κατάλληλη συγχρονική ομάδα μαρτύρων δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν μια πραγματική και κλινικά σημαντική αλλαγή (επιβράδυνση της εξέλιξης) στην πορεία της νόσου. Η σύγκριση με κοόρτη εξωτερικών μαρτύρων από βάσεις δεδομένων φυσικής ιστορίας παρουσιάζει μεθοδολογικές ελλείψεις και τα αποτελέσματά της μπορούν μόνο να θεωρηθούν διερευνητικά ή υποστηρικτικά. Ο αιτών έχει ορίσει εκ των υστέρων αρκετούς εξωτερικούς μάρτυρες οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν για διάφορες συγκρίσεις. Οι δυνητικές πηγές σφαλμάτων με την εν λόγω στρατηγική επηρεάζουν σημαντικά την αξιοπιστία των υποκατηγοριών και συγκρίσεων, όπως και των εξαγόμενων εξ αυτών συμπερασμάτων. Αυτό ισχύει επιπλέον, όταν οι εξωτερικοί μάρτυρες επιλέγονται αναδρομικά. Εν γένει, η εν λόγω στρατηγική αυξάνει την αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων αντί να παρέχει αξιόπιστες συγκρίσεις.

Κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης της Επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (CHMP), διεξήχθησαν τρεις συμπληρωματικές κλινικές μελέτες προκειμένου να παραχθούν πρόσθετα δεδομένα για τη στήριξη της αίτησης. Για μία από αυτές τις μελέτες, την PROMOVI (μελέτη 301), μια ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη στην οποία μετείχαν ασθενείς με γενετικά διαγνωσμένη DMD, με διαγραφές στο εξώνιο, δεκτικές σε παράκαμψη του εξωνίου 51, εκπονήθηκε ενδιάμεση ανάλυση. Η σύγκριση έγινε με σκέλος μαρτύρων που δεν είχαν λάβει θεραπεία και οι οποίοι έπασχαν από DMD δεκτική σε παράκαμψη ενός εξωνίου διαφορετικού του εξωνίου 51. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα κλινικά τελικά σημεία μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετεπλirσένη και αυτών που δεν έλαβαν θεραπεία. Αναγνωρίζονται μεν οι περιορισμοί που προκύπτουν λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, αλλά αυτή η παραδοχή δεν μειώνει την αβεβαιότητα που σχετίζεται με τα παρατηρηθέντα αποτελέσματα. Οι συμπληρωματικές εκ των υστέρων συγκρίσεις με άλλους εξωτερικούς μάρτυρες έχουν και αυτές τους περιορισμούς τους, όπως προαναφέρθηκε. Έγινε σύγκριση με διαφορετική εξωτερική και ασυγχρονική κοόρτη (ασθενείς με DMD που έλαβαν εικονικό φάρμακο στο πλαίσιο της βασικής δοκιμής άλλου φαρμακευτικού προϊόντος) τόσο για τον συνολικό πληθυσμό όσο και αποκλειστικά για τους ασθενείς με DMD που περπατούν απόσταση μεταξύ 300 και 450 m και παρατηρήθηκαν παρόμοιες ελλείψεις αναφορικά με τις ομάδες σύγκρισης.

Από άποψη απόδειξης της ορθότητας των φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών, καταδείχθηκε μέτρια αύξηση στην παραγωγή δυστροφίνης (κατατετμημένης) σε ορισμένους ασθενείς, ενώ σε κάποιους από αυτούς δεν ανιχνεύθηκε καθόλου παραγωγή της εν λόγω πρωτεΐνης. Εφόσον παραμένει άγνωστη η ελάχιστη ποσότητα έκφρασης κατατετμημένης δυστροφίνης που είναι απαραίτητη για την επίτευξη κλινικά σημαντικού οφέλους, τα εν λόγω δεδομένα λειτουργούν κυρίως υποστηρικτικά για τον προτεινόμενο μηχανισμό δράσης του προϊόντος.

Ο αιτών ζήτησε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους με βάση τον ισχυρισμό ότι η αίτησή του ικανοποιεί όλες τις απαιτήσεις του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006. Ωστόσο, η CHMP απεφάνθη ότι το φαρμακευτικό προϊόν δεν πληροί όλα τα κριτήρια του άρθρου 4 παράγραφος 1 του κανονισμού, όπως ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου επί του παρόντος δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική με βάση τα υποβληθέντα δεδομένα.

- **Ζητήματα ασφάλειας**

Η αξιολόγηση της εικόνας ασφάλειας της ετεπlirσένης παρεμποδίστηκε από τους περιορισμούς της βάσης δεδομένων ασφάλειας. Τα μοναδικά συγκριτικά δεδομένα προέρχονται από τη μελέτη 201 (n=12) στην οποία 4 υποκείμενα τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 30 mg/kg, 4 για να λάβουν 50 mg/kg και 4 για να λάβουν εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Υπάρχουν δεδομένα από τη μελέτη επέκτασης 202, στην οποία μόνο 6 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ετεπlirσένη σε δόση 30 mg/kg και 6 με ετεπlirσένη σε δόση 50 mg/kg για περίπου 3 ακόμη έτη. Αυτά τα περιορισμένα και λαμβανόμενα με μη συγκριτικό τρόπο δεδομένα καθιστούν αδύνατη την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα ασφάλειας πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, αποκλείοντας την εξαγωγή βέβαιων συμπερασμάτων για την εικόνα ασφάλειας του προϊόντος.

Το σύνολο των ασθενών (100%) που συμπεριλήφθηκαν στη βασική δοκιμή και περίπου το 50% του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετεπlirσένη σε οποιαδήποτε δόση ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως υποκαλιαίμια, δερματίτιδα εξ επαφής, στοματοφαρυγγικό άλγος, άλγος κατά τη διάρκεια των θεραπευτικών χειρισμών, έμετο, διαταραχή της ισορροπίας και βήχα. Η σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία είναι δύσκολη καθώς μόνο 4 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες.

Για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας, υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας μόνο για μικρό αριθμό ασθενών (6 που έλαβαν ετεπλirsένη σε δόση 30 mg/kg και 6 που έλαβαν ετεπλirsένη σε δόση 50 mg/kg). Η έλλειψη σκέλους ελεγχόμενου με εικονικό φάρμακο εμποδίζει την εξαγωγή οποιωνδήποτε συμπερασμάτων. Ένα περιστατικό άτυπης μυοκαρδίτιδας παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή που έλαβε ετεπλirsένη σε δόση 30 mg/kg.

Όσον αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα, η κύρια ανησυχία αφορά την πρωτεϊνουρία, η οποία έχει ήδη παρατηρηθεί σε μη κλινικές μελέτες. Έχουν επίσης προσδιοριστεί άλλα ευρήματα που έχουν ήδη παρατηρηθεί για άλλα αντιπληροφοριακά ολιγονουκλεοτίδια, όπως αύξηση των τρανσαμινασών.

Εν κατακλείδι, η εικόνα ασφάλειας της ετεπλirsένης δεν έχει χαρακτηριστεί επαρκώς. Ο περιορισμός του μεγέθους της βάσης δεδομένων δεν επιτρέπει τον προσδιορισμό συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών ($\geq 10\%$) ενώ η έλλειψη σκέλους σύγκρισης με εικονικό φάρμακο καθιστά αδύνατη τη διάκριση μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη νόσο ή την ηλικία του πληθυσμού και αυτών που σχετίζονται με το φάρμακο.

- **Λόγοι για την απόρριψη**

Εκτιμώντας ότι,

Η CHMP έκρινε ότι με τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα είναι αδύνατον να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της ετεπλirsένης είναι θετική για ασθενείς με DMD και μεταλλάξεις δεκτικές σε παράκαμψη του εξωνίου 51, διότι:

- Η αποτελεσματικότητα της ετεπλirsένης δεν έχει καταδειχθεί ακόμη. Δεν υπάρχουν συγκριτικά δεδομένα με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο πέραν των 24 εβδομάδων και τα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία προέρχονται μόνο από έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών ($n=12$). Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον δείκτη 6MWD (6λεπτη δοκιμασία βάδισης) μεταξύ της ετεπλirsένης και του εικονικού φαρμάκου κατά την περίοδο θεραπείας των 24 εβδομάδων.
- Τα υποβληθέντα συμπληρωματικά δεδομένα σύγκρισης με διάφορους εξωτερικούς μάρτυρες, τα οποία προέρχονται από διάφορες μελέτες και πληθυσμούς, εμφανίζουν σημαντικούς περιορισμούς που σχετίζονται με τη χρησιμοποιηθείσα μέθοδο (ασυγχρονικοί, αναδρομικά συλλεχθέντες, εκ των υστέρων ορισθέντες μάρτυρες). Το γεγονός αυτό αυξάνει την αβεβαιότητα σχετικά με την αξιοπιστία των εν λόγω συγκρίσεων αντί να παρέχει δεδομένα επιβεβαίωσης της αποτελεσματικότητας.
- Παραμένει άγνωστο κατά πόσο η έκφραση της παρατηρούμενης πολύ μικρής ποσότητας κατατετμημένης δυστροφίνης μετά τη θεραπεία με ετεπλirsένη μπορεί να ερμηνευθεί ως κλινικό όφελος για τους ασθενείς. Αν και τα αποδεικτικά στοιχεία της παραγωγής κατατετμημένης δυστροφίνης μπορεί να στηρίζουν τον μηχανισμό δράσης του προϊόντος, απαιτείται πειστική απόδειξη της παρατεταμένης λειτουργικής του δράσης προς στήριξη του ισχυρισμού περί της αποτελεσματικότητας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αιτούμενη ένδειξη.
- Λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών που εκτέθηκαν στην ετεπλirsένη, η εικόνα ασφάλειας δεν έχει χαρακτηριστεί επαρκώς.

Η CHMP έκρινε ότι, δυνάμει του άρθρου 12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του προαναφερθέντος φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχουν καταδειχθεί δεόντως ή επαρκώς.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας υπό όρους για το Exondys.