

Приложение

**Научни заключения и основания за отказ, представени от Европейската агенция
по лекарствата**

Цялостно обобщение на научната оценка за Exondys след преразглеждане

- **Въпроси, свързани с качеството**

Качеството на този лекарствен продукт се счита за приемливо при употреба в съответствие с условията, посочени в предложената кратка характеристика на продукта. Физикохимичните и биологичните аспекти, свързани с еднаквата клинична ефективност на продукта, са изследвани и се контролират по задоволителен начин. Към момента на издаване на становището няма нерешени въпроси относно качеството на активното вещество или на лекарствения продукт.

- **Въпроси, свързани с ефикасността**

За това заявление са представени клинични данни от рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано 24-седмично фаза IIb проучване (проучване 201) и от неговото отворено разширено проучване 202, при общо 12 пациенти с мускулна дистрофия на Duchenne (DMD). В първичния анализ на това основно изпитване е представено 24-седмично сравнение само при 4 пациенти, лекувани с етеплирсен, изложени на предложената доза от 30 mg/kg/седмица, спрямо плацебо (n=4), и допълнително при 4 пациенти, изложени на 50 mg/kg/седмица, при които не е наблюдавана разлика в 6-минутния тест за ходене (6 minute walk distance, 6MWD). Впоследствие, в отворено разширено проучване са проведени по-дълги сравнения (до 4 години) с 12 пациенти с DMD, лекувани с етеплирсен, спрямо две post-hoc дефинирани външни и неконкурентни кохорти (Italian Telethon DMD Registry и Leuven Neuromuscular Reference Centre Registry). И при двете групи (пациенти, лекувани с етеплирсен и нелекувани външни контроли) е настъпило намаляване на амбулацията. По-ясно изразено влошаване се наблюдава при външните контролни групи (както при контролната група, податлива на прескачане на екзон 51, така и при групата, включваща пациенти, податливи на прескачане на който и да е екзон), отколкото при лекуваните с етеплирсен пациенти. Разделянето на кривите е очевидно за Година 3 (Година 3 — 144 метра, $p = 0,0055$, Година 4 — 161 метра, $p = 0,0007$). На индивидуално ниво променливостта между пациентите е очевидна и разделянето между групите не е толкова ясно. Наблюдавана е тенденция, благоприятстваща лечението с етеплирсен при загуба на амбулация (2/12 при пациенти, лекувани с етеплирсен, срещу 10/13 при външни контроли на 4-та година), по отношение на амбулаторната оценка по скалата за оценка на мускулната слабост (North Star Ambulatory Assessment) и способността за изправяне от легнало положение.

Основните ограничения в набора от данни произтичат от ограничения брой пациенти, включени във всяко рамо (което възпрепятства интерпретацията на резултатите от проучването) и от продължителността на плацебо контролираната фаза (6 месеца). Допълнителните данни, предоставени чрез отворената фаза, 4-годишен период на лечение, не позволяват да се направи убедително заключение за съответния ефект на етеплирсен при тази популация. Без подходящ успореден контрол не е възможно да се заключи, че резултатите отразяват истинска и клинично значима промяна (забавяне на прогресията) в хода на заболяването. Сравнението с външна контролна кохорта от базите данни с естествена история е с методологични недостатъци и резултатите могат да бъдат разглеждани само като проучвателни или подкрепящи. Заявителят е определил post-hoc няколко външни контроли, които са използвани за различни сравнения. Възможните източници на пристрастия, при използването на тази стратегия, засягат сериозно надеждността на подгрупите и сравненията, както и изводите от тях. Това има дори още по-голямо значение, когато външните контроли се избират ретроспективно. По принцип тази стратегия увеличава несигурността по отношение на резултатите, вместо да осигурява надеждни сравнения.

По време на първоначалната оценка на CNMP са проведени три допълнителни клинични проучвания, за да се предоставят допълнителни данни в подкрепа на заявлението. За едно от тях е направен

междиен анализ, PROMOVI (проучване 301), отворено, многоцентрово проучване, проведено при пациенти с DMD с генетично потвърдена DMD с делеции на екзони, податливи на прескачане на екзон 51. Сравнението е направено с контролно рамо, включващо нелекувани пациенти с DMD, податливи на прескачане на екзон, различен от екзон 51. Не са наблюдавани значителни разлики в клиничните крайни точки между лекуваните и нелекуваните с етеплирсен пациенти. Ограничението, произтичащо от малкия брой, се признава, но фактът, че това е резултат от малкия брой пациенти, не намалява несигурността, свързана с наблюдаваните резултати. Както е споменато по-горе, допълнителните post-hoc сравнения с други външни контроли също имат своите ограничения. Представено е сравнение спрямо различна външна и неконкурентна кохорта (пациенти с DMD, приемали плацебо, от основното изпитване на друг лекарствен продукт) както за цялата популация, така и за пациентите с DMD, ходещи пеша между 300 и 450 метра, и подобни недостатъци са установени по отношение на групите за сравнение.

Относно фармакодинамичните доказателства на концепцията, при някои пациенти е наблюдавано слабо увеличение на производството на дистрофин (съкратен), докато при редица от тях не е открито производство. Тъй като минималното количество експресиран съкратен дистрофин, което е необходимо за постигане на клинично значима полза, остава неизвестно, значението на тези данни е главно да подкрепя предложения механизъм на действие на продукта.

Заявителят поиска издаване на разрешение за употреба под условие, основаващо се на твърдението, че заявлението им отговаря на всички изисквания от Регламент (ЕО) № 507/2006. CHMP обаче заключава, че лекарственият продукт не отговаря на всички критерии, посочени в член 4, параграф 1 от регламента, като понастоящем съотношението полза/риск не може да се счита за положително на базата на наличните подадени данни.

- **Въпроси, свързани с безопасността**

Оценката на профила на безопасност на етеплирсен е възпрепятствана от ограниченията на базата данни за безопасността. Единствените сравнителни данни са от проучване 201 (n=12), при което 4 пациенти са рандомизирани да получават 30 mg/kg, 4 — на 50 mg/kg и 4 — на плацебо в продължение на 24 седмици. Има налични данни от разширеното проучване 202, при което само 6 пациенти са лекувани с етеплирсен 30 mg/kg и 6 — с етеплирсен 50 mg/kg за около 3 допълнителни години. Този малък набор от данни, придобит на базата на несравнителен метод, прави оценката на дългосрочната безопасност невъзможна. Поради това данните за безопасността трябва да се тълкуват внимателно, като се изключват твърди заключения относно профила на безопасност на продукта.

Всички пациенти (100%), включени в основното изпитване, и около 50% от всички пациенти, лекувани с някаква доза етеплирсен, съобщават за нежелани събития, главно хипокалиемия, контактен дерматит, орофарингеална болка, процедурна болка, повръщане, нарушение на равновесието и кашлица. Сравнението с нелекувани пациенти е предизвикателство, тъй като само 4 пациенти са били на плацебо в продължение на 24 седмици.

За дългосрочната оценка на безопасността са налице данни за безопасността само за малък брой пациенти (6, лекувани с етеплирсен 30 mg/kg и 6 — с 50 mg/kg). Липсата на плацебо контролирано рамо не позволява да се направят никакви изводи. Един случай на миокардит с атипична проява е идентифициран при един пациент на лечение с етеплирсен 30 mg/kg.

По отношение на лабораторните находки основната грижа е протеинурията, която вече е наблюдавана при неклинични проучвания. Установени са и други находки, които вече са наблюдавани за други антисенс олигонуклеотиди, като повишаване на трансаминазите.

В заключение, профилът на безопасност на етеплирсен не е подробно характеризиран. Ограничението на размера на базата данни не позволява да се идентифицират честите нежелани събития ($\geq 10\%$) и липсата на рамо с плацебо компаратор прави невъзможно разграничението между нежеланите събития, свързани с болестта или възрастта на населението, и тези, свързани с лекарството.

- **Основания за отказ**

Като се има предвид, че:

CHMP счита, че при наличните понастоящем данни не е възможно да се заключи, че съотношението полза/риск за етеплирсен е положително при пациенти с DMD с мутации, отговорни за прескачане на екзон 51, тъй като:

- Ефикасността на етеплирсен не е доказана. Няма сравнителни данни за пациентите, приемащи плацебо над 24 седмици и наличните данни за пациентите, подложени на лечение, са получени само от ограничен брой пациенти ($n=12$). Няма разлика в бMWD между етеплирсен и плацебо по време на този 24-седмичен период на лечение.
- Предоставените допълнителни сравнителни данни от различни външни контроли, получени от различни проучвания и популации, страдат от важни ограничения, свързани с естеството на използваната методология (неконкурентно, ретроспективно избрано, post-hoc определено). Това увеличава несигурността относно надеждността на подобни сравнения, вместо да предоставя потвърждаващи данни за ефикасността.
- Не е известно дали експресията на наблюдаваното много ниско количество съкратен дистрофин след лечение с етеплирсен може да доведе до каквато и да е клинична полза за пациентите. Въпреки че данните за производство на скъсен дистрофин могат да подкрепят механизма на действие на продукта, е необходимо убедително демонстриране на продължителен функционален ефект, за да се подкрепи претенцията за ефикасност на лекарствения продукт при предвиденото показание.
- Поради ограничения брой пациенти, изложени на етеплирсен, профилът на безопасност не е подробно характеризиран.

Становището на CHMP е, че съгласно член 12 от Регламент (ЕО) № 726/2004 ефикасността и безопасността на горепосочения лекарствен продукт не са доказани по подходящ или задоволителен начин.

Поради това CHMP препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба „под условие“ за Exondys.