

## **Příloha**

**Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky**

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Exondys po přezkoumání

- **Otázky kvality**

Kvalita tohoto přípravku je považována za přijatelnou, pokud se přípravek používá v souladu s podmínkami uvedenými v navrhovaném souhrnu údajů o přípravku. Fyzikálně chemické a biologické aspekty týkající se jednotné klinické výkonnosti přípravku byly prozkoumány a jsou kontrolovány uspokojivým způsobem. V době vydání stanoviska neexistovaly žádné nevyřešené otázky týkající se kvality léčivé látky nebo léčivého přípravku.

- **Otázky účinnosti**

Pro tuto žádost byly předloženy klinické údaje z randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované 24týdenní studie fáze IIb (studie 201) a její otevřené prodloužené fáze, studie 202, zahrnující celkem 12 pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií. Primární analýza této hlavní studie poskytla 24týdenní srovnání pouze pro 4 pacienty léčené eteplirsenem v navrhované dávce 30 mg/kg/týden versus placebem ( $n = 4$ ) a pro další 4 pacienty, kterým byla podávána dávka 50 mg/kg/týden a u kterých nebyl pozorován žádný rozdíl v ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůze. Následně byla provedena dlouhodobější srovnání (až po dobu 4 let) u 12 pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií užívajících eteplirsen ve srovnání se dvěma *post-hoc* definovanými externími nesouběžnými kohortami (italský registr Telethon DMD a registr referenčního neuromuskulárního centra Leuven) v rámci otevřené prodloužené studie. V obou skupinách pacientů (pacienti léčení eteplirsenem a neléčení externí kontrolní pacienti) byl zaznamenán pokles pohyblivosti. Zřetelnější zhoršení bylo pozorováno u externích kontrolních skupin (jak u kontrolní skupiny podléhající vynechání exonu 51, tak u skupiny, která podléhala vynechání jakéhokoliv exonu) než u pacientů léčených eteplirsenem. Oddělení křivek je patrné v roce 3 (rok 3: 144 metrů,  $p = 0,0055$ , rok 4: 161 metrů,  $p = 0,0007$ ). Na individuální úrovni je zřejmá variabilita mezi pacienty a rozdíly mezi skupinami nejsou tak patrné. V případě ztráty pohyblivosti, hodnocení na základě North Star Ambulatory Assessment a rovněž v případě schopnosti zvednout se z polohy vleže byl pozorován trend favorizující pacienty léčené eteplirsenem (2/12 u pacientů léčených eteplirsenem oproti 10/13 u externích kontrolních skupin v roce 4).

Hlavní omezení v souboru údajů vyplývají z omezeného počtu pacientů v jednotlivých ramenech studie (který brání interpretaci výsledků studie) a doby trvání placebem kontrolované fáze (6 měsíců). Dodatečné údaje poskytnuté z otevřené fáze, tedy 4letého období léčby, neumožňují přesvědčivě dospět k závěru o významném účinku eteplirsenu u této populace. Bez odpovídající souběžné kontroly není možné dospět k závěru, že výsledky odrážejí skutečnou a klinicky významnou změnu (zpomalení progresu) v průběhu onemocnění. Srovnání s externí kontrolní kohortou z přírodovědných databází vykazuje metodologické nedostatky a jeho výsledky lze považovat pouze za průzkumné nebo podpůrné. Žadatel *post-hoc* definoval několik externích kontrolních skupin, které byly použity pro různá srovnání. Potenciální zdroje zkreslení v souvislosti s použitou strategií závažnou měrou ovlivňují spolehlivost podskupin a související srovnání a závěry. Tato skutečnost je o to významnější v případech, kdy jsou externí kontrolní skupiny zvoleny retrospektivně. Taková strategie obecně spíše zvyšuje nejistotu ohledně výsledků, než aby poskytovala ujišťující srovnání.

Během počátečního hodnocení výborem CHMP byly provedeny tři dodatečné klinické studie, které měly poskytnout další údaje na podporu žádosti. Prozatímní analýza byla k dispozici pro jednu z těchto studií – studii PROMOVI (studie 301), což byla otevřená, multicentrická studie provedená u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií s geneticky potvrzenou Duchennovou svalovou dystrofií s delecemi exonů podléhajícími vynechání exonu 51. Srovnání bylo provedeno s neléčeným kontrolním ramenem pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií, u nichž došlo k vynechání jiného exonu než exonu 51. V klinických cílových ukazatelích nebyly zaznamenány žádné zásadní rozdíly mezi pacienty léčenými

eteplirsensem a neléčenými pacienty. Bere se v potaz omezení v důsledku malého počtu pacientů, nicméně skutečnost, že jde o výsledek malého počtu pacientů, nesnižuje míru nejistoty související s pozorovanými výsledky. Další *post-hoc* srovnání s dalšími externími kontrolními skupinami mají rovněž svá omezení, jak bylo uvedeno výše. Bylo předloženo srovnání s jinou externí a nesouběžnou kohortou (pacienti s Duchennovou svalovou dystrofií užívající placebo z hlavní studie jiného léčivého přípravku) jak pro celou populaci, tak pro populaci omezenou na pacienty s Duchennovou svalovou dystrofií schopné ujit 300 až 450 metrů, přičemž i u tohoto srovnání byly zjištěny podobné nedostatky týkající se srovnávaných skupin.

Z hlediska ověření farmakodynamického konceptu byl u některých pacientů prokázán mírný nárůst tvorby dystrofinu (zkráceného), zatímco u řady z nich tvorba této látky zjištěna nebyla. Vzhledem k tomu, že minimální míra exprese zkráceného dystrofinu, které je zapotřebí k dosažení klinicky významného přínosu, zůstává neznámá, hodnota těchto údajů má sloužit hlavně jako podpora navrhovaného mechanismu působení přípravku.

Žadatel požádal o podmíněnou registraci přípravku na základě svého tvrzení, že jeho žádost splňuje všechny požadavky uvedené v nařízení (ES) č. 507/2006. Výbor CHMP však dospěl k závěru, že daný léčivý přípravek nesplňuje všechna kritéria stanovená v čl. 4 odst. 1 nařízení, např. současný poměr přínosů a rizik nelze považovat na základě dostupných předložených údajů za příznivý.

- **Otázky bezpečnosti**

Posouzení bezpečnostního profilu eteplirsenu bylo ztíženo omezeními bezpečnostní databáze. Jediné srovnávací údaje pocházejí ze studie 201 (n = 12), ve které byly 4 subjekty náhodně přiděleny do skupiny užívající 30 mg/kg, 4 do skupiny užívající 50 mg/kg a 4 do skupiny užívající placebo po dobu 24 týdnů. Jsou k dispozici údaje z prodloužené studie 202, ve které bylo pouze 6 pacientů léčeno eteplirsensem v dávce 30 mg/kg a 6 pacientů bylo léčeno eteplirsensem v dávce 50 mg/kg po dobu přibližně dalších 3 let. Tento malý a nekomparativním způsobem získaný datový soubor znemožňuje posouzení dlouhodobé bezpečnosti. Proto musí být bezpečnostní údaje interpretovány s opatrností, což vylučuje jakékoli jednoznačné závěry ohledně bezpečnostního profilu přípravku.

U všech pacientů (100 %) zahrnutých do hlavní studie a přibližně u 50 % všech pacientů léčených jakoukoliv dávkou eteplirsenu byl hlášen výskyt nežádoucích účinků, především hypokalemie, kontaktní dermatitidy, bolesti orofaryngu, bolesti spojené s podáním přípravku, zvracení, poruch rovnováhy a kašle. Srovnání s neléčenými pacienty je obtížné, protože pouze 4 pacienti užívali placebo po dobu 24 týdnů.

K posouzení dlouhodobé bezpečnosti jsou k dispozici pouze údaje o bezpečnosti pro malou skupinu pacientů (6 užívajících eteplirsenu v dávce 30 mg/kg a 6 eteplirsenu v dávce 50 mg/kg). Absence placebem kontrolovaného ramene znemožňuje vyvodit závěry. U jednoho pacienta užívajícího eteplirsenu v dávce 30 mg/kg byla diagnostikována jedna příhoda myokarditidy s atypickým projevem.

Pokud jde o laboratorní nálezy, hlavní obavou je proteinurie, která již byla pozorována v neklinických studiích. Rovněž byly zjištěny další poznatky, které již byly zaznamenány u jiných antisense oligonukleotidů, jako je zvýšení transamináz.

Závěrem lze tedy konstatovat, že bezpečnostní profil eteplirsenu nebyl důkladně charakterizován. Omezení velikosti databáze neumožňuje určení častých nežádoucích účinků ( $\geq 10\%$ ) a absence placebem kontrolovaného ramene znemožňuje rozlišit mezi nežádoucími účinky souvisejícími s onemocněním nebo věkem populace a nežádoucími účinky souvisejícími s léčivým přípravkem.

- **Zdůvodnění zamítnutí**

Vzhledem k tomu, že:

výbor CHMP usoudil, že s ohledem na aktuálně dostupné údaje není možné dospět k závěru, že poměr přínosů a rizik eteplirsenu je u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií s mutacemi podléhajícími vynechání exonu 51 příznivý, a to z následujících důvodů:

- účinnost eteplirsenu stále nebyla prokázána. Nejsou k dispozici srovnávací údaje s pacienty léčenými placebem po dobu delší než 24 týdnů, přičemž dostupné údaje pro léčené pacienty pocházejí pouze od omezeného počtu pacientů ( $n = 12$ ). Mezi eteplirsenem a placebem nebyl v ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůze v průběhu této 24týdenní léčebné fáze žádný rozdíl;
- předložené dodatečné srovnávací údaje z různých externích kontrol, které jsou odvozeny z různých studií a populací, vykazují významná omezení, která se týkají charakteru použité metodiky (nesouběžné, retrospektivně vybrané, *post-hoc* definované). To spíše zvyšuje nejistotu ohledně spolehlivosti těchto porovnání, než že by se jednalo o poskytnutí potvrzujících údajů o účinnosti;
- stále není známo, zda může být exprese zaznamenaného velmi nízkého množství zkráceného dystrofinu po léčbě eteplirsenem pro pacienty klinicky prospěšná. Ačkoli důkazy o tvorbě zkráceného dystrofinu mohou podporovat mechanismus působení přípravku, na podporu tvrzení o účinnosti léčivého přípravku v zamýšlené indikaci je zapotřebí přesvědčivě prokázat trvale funkční účinek;
- vzhledem k omezenému počtu pacientů, kterým byl podáván eteplirsen, není bezpečnostní profil nadále důkladně charakterizován.

Výbor CHMP zastává stanovisko, že podle článku 12 nařízení (ES) č. 726/2004 nebyla účinnost a bezpečnost výše uvedeného léčivého přípravku řádně ani dostatečně prokázána.

Výbor CHMP proto doporučil udělení podmíněné registrace přípravku Exondys zamítnout.