

Bilag

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslag fremlagt af Det Europæiske
Lægemiddelagentur**

Samlet resumé af den videnskabelige revurdering af Exondys

- **Bemærkninger vedrørende lægemidlets kvalitet**

Kvaliteten af dette produkt vurderes at være acceptabel, når det anvendes efter anvisningerne i produktresuméet. De fysiske-kemiske og biologiske egenskaber, hvad angår en ensartet klinisk effekt af lægemidlet, er tilstrækkeligt undersøgt og kontrolleret. På tidspunktet for udtalelsen er der ingen uafklarede spørgsmål, hvad angår kvaliteten af det aktive stof eller lægemidlet.

- **Bemærkninger vedrørende lægemidlets virkning**

I forbindelse med denne ansøgning er der fremlagt kliniske data fra et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, 24-ugers fase IIb-studie (studie 201) og et dertil knyttet åbent forlængelsesstudie (studie 202) hos i alt 12 DMD-patienter. Den primære analyse i hovedstudiet omfattede en 24-ugers sammenligningsundersøgelse af kun 4 patienter på eteplirsens, der blev eksponeret for en dosis på 30 mg/kg/uge versus placebo (n = 4), samt yderligere 4 patienter, der blev eksponeret for 50 mg/kg/uge, hvor der ikke blev observeret nogen forskel i 6-minutters gangdistancetesten. Der blev efterfølgende gennemført længerevarende sammenligningsundersøgelser (op til 4 år) af 12 DMD-patienter på eteplirsens versus to *post hoc*-definerede, eksterne og ikke-parallele kohorter (*Italian Telethon DMD-registret* og *Leuven Neuromuscular Reference Center-registret*) i et åbent forlængelsesstudie. Begge grupper (eteplirsens-behandlede patienter og ubehandlede eksterne kontroller) oplevede et fald i evnen til at gå. Der sås en mere udtalt forringelse hos de eksterne kontrolgrupper (både den kontrolgruppe, der var modtagelig over for *exon 51 skipping*-teknologien, og den kontrolgruppe, der omfattede patienter, som var modtagelige over for alle *exon skipping*-teknologier), end hos de eteplirsens-behandlede patienter. Forskellen mellem kurverne er tydelig år 3 (år 3 – 144 meter, p = 0,0055; år 4 – 161 meter, p = 0,0007). På individplan er variabiliteten mellem patienterne tydelig; forskellen mellem grupperne er knap så tydelig. Der sås en tendens til fordel for eteplirsens-behandlede patienter, hvad angår tabet af evnen til at gå (2/12 hos eteplirsens-behandlede patienter vs. 10/13 hos eksterne kontroller år 4), NSAA-gangvurdering (*North Star Ambulatory Assessment*) og evnen til at rejse sig fra liggende stilling.

De væsentligste begrænsninger i datasættet skyldes det begrænsede antal patienter pr. gruppe (der vanskeliggør fortolkningen af studieresultaterne) samt varigheden af den placebokontrollerede fase (6 måneder). De supplerende data fra den åbne fase, en 4-årig behandlingsperiode, gør det ikke muligt at drage endelige konklusioner om en eventuel relevant effekt af eteplirsens i denne population. Uden en egnet parallel kontrol er det ikke muligt at vurdere, om resultaterne afspejler en egentlig og klinisk relevant ændring (bremsning af progressionen) i sygdomsforløbet. Sammenligning med en ekstern kontrolkohorte fra databaser med naturlige sygdomsforløb har metodemæssige mangler, og resultaterne kan alene anses for at være eksplorative eller understøttende. Ansøgeren har defineret flere eksterne *post hoc*-kontroller, der har været anvendt til diverse sammenligninger. Mulighederne for *bias* i en sådan strategi rejser alvorlig tvivl om pålideligheden af undergrupperne og sammenligningerne og dermed af konklusionerne. Dette gælder i endnu højere grad, når de eksterne kontroller udvælges retrospektivt. En sådan strategi øger generelt usikkerheden, hvad angår resultaterne, og giver ikke pålidelige sammenligninger.

Under CHMP's første vurdering blev der gennemført tre yderligere kliniske studier for at fremskaffe supplerende data til understøttelse af ansøgningen. Der blev udarbejdet en interimanalyse for ét af studierne, PROMOV1-studiet (studie 301), et åbent, multicenterstudie hos DMD-patienter med genetisk bekræftet DMD med exon-deletioner, der er modtagelige over for *exon 51 skipping*-teknologien. Sammenligningen blev foretaget med en ubehandlet kontrolgruppe af DMD-patienter, der var modtagelige over for *exon-skipping* af en anden exon end exon 51. Der var ikke nogen signifikante

forskelle i de kliniske endepunkter mellem eteplirsens-behandlede og ubehandlede patienter. Den anførte begrænsning ved det lille antal patienter anerkendes, men det faktum, at der er tale om resultater baseret på et lille antal patienter, mindsker ikke usikkerheden ved de observerede resultater. Supplerende *post hoc*-sammenligninger med andre eksterne kontroller har, som tidligere nævnt, også deres begrænsning. Der blev fremskaffet en sammenligning med en anden ekstern, ikke-parallel kohorte (DMD-patienter på placebo fra hovedstudiet af et andet lægemiddel) for hele populationen såvel som for den del, der var begrænset til de DMD-patienter, som kan gå 300-450 m, og her blev der identificeret tilsvarende mangler, hvad angår sammenligningsgrupperne.

Med hensyn til farmakodynamisk *proof of concept* blev der påvist en beskedent stigning i produktionen af (trunkeret) dystrofin hos nogle af patienterne, mens der ikke blev detekteret nogen produktion hos andre af patienterne. Da den minimale ekspression af trunkeret dystrofin med henblik på opnåelse af klinisk relevant effekt ikke kendes, ligger værdien af disse data primært i at understøtte den anførte virkningsmekanisme for lægemidlet.

Ansøgeren har anmodet om en betinget markedsføringstilladelse med henvisning til, at ansøgningen opfylder alle krav i forordning (EF) nr. 507/2006. CHMP vurderer imidlertid, at lægemidlet ikke opfylder alle kriterierne i forordningens artikel 4, stk. 1, herunder at det nuværende benefit/risk-forhold ud fra de tilgængelige indsendte data ikke kan betragtes som positivt.

- **Bemærkninger vedrørende lægemidlets sikkerhed**

Vurderingen af eteplirsens sikkerhedsprofil er blevet vanskeliggjort af sikkerhedsdatabasens begrænsninger. De eneste komparative data kommer fra studie 201 (n = 12), hvor 4 patienter blev randomiseret til 30 mg/kg, 4 til 50 mg/kg og 4 til placebo i 24 uger. Der foreligger data fra forlængelsesstudiet (studie 202), hvor kun 6 patienter blev behandlet med eteplirsens 30 mg/kg og 6 med eteplirsens 50 mg/kg i yderligere ca. 3 år. Datasættets lille størrelse og den ikke-komparative metode betyder, at det ikke er muligt at vurdere den langsigtede sikkerhed. Derfor skal sikkerhedsdataene fortolkes med forsigtighed; det kan ikke lade sig gøre at drage endelige konklusioner om lægemidlets sikkerhedsprofil.

Alle patienter (100 %) i hovedstudiet og ca. 50 % af alle patienter, der blev behandlet med en given dosis eteplirsens, rapporterede om bivirkninger, navnlig hypokaliæmi, kontaktdermatitis, ondt i halsen, procedurereleterede smerter, opkastning, balanceforstyrrelser og hoste. Sammenligningen med ubehandlede patienter er problematisk, da kun 4 patienter var på placebo i 24 uger.

Hvad angår vurderingen af den langsigtede sikkerhed, foreligger der kun sikkerhedsdata for et lille antal patienter (6 på eteplirsens 30 mg/kg og 6 på 50 mg/kg). Fraværet af en placebokontrolleret gruppe betyder, at det ikke er muligt at drage konklusioner. Ét tilfælde af myokarditis med atypisk præsentation blev identificeret hos én patient på eteplirsens 30 mg/kg.

Hvad angår laboratoriefund, er den største bekymring proteinuri, der allerede er observeret i prækliniske studier. Andre fund, der allerede er set ved andre antisense-oligonukleotider, f.eks. forhøjede transaminaser, er også identificeret.

Eteplirsens sikkerhedsprofil er således ikke tilstrækkeligt beskrevet. Med den begrænsede databasestørrelse er det ikke muligt at identificere hyppige bivirkninger ($\geq 10\%$), og fraværet af en sammenligningspræparat/placebo-gruppe betyder, at det ikke er muligt at skelne de uønskede hændelser fra hinanden (dem, der skyldes sygdommen, dem, der skyldes alder, og dem, der skyldes lægemidlet).

- **Begrundelser for afslaget**

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

CHMP vurderer, at det ud fra de aktuelt tilgængelige data ikke kan fastslås, om benefit/risk-forholdet for eteplirsens er positivt hos DMD-patienter med mutationer, der er modtagelige over for *exon 51 skipping*-teknologien. Denne vurdering er baseret på nedenstående:

- Eteplirsens effekt er fortsat ikke påvist. Der foreligger ingen komparative data, der omfatter patienter på placebo ud over 24 uger, og de tilgængelige data for behandlede patienter omfatter kun et begrænset antal patienter (n = 12). Der var ingen forskel i 6-minutters gangdistancetesten mellem eteplirsens og placebo i denne 24-ugers behandlingsperiode.
- De fremlagte supplerende komparative data fra en række eksterne kontroller, der er udledt af forskellige studier og populationer, lider af væsentlige begrænsninger, hvad angår de anvendte metoder (ikke-parallel kohorte, retrospektiv udvælgelse, *post hoc*-definition). Derved øges tvivlen om sammenligningernes pålidelighed; de supplerende data kan ikke betragtes som bekræftende effektdata.
- Det vides fortsat ikke, om ekspression af den observerede, meget lille mængde trunkeerede dystrofin efter behandling med eteplirsens kan tolkes som en klinisk fordel for patienterne. Selvom evidensen for produktion af trunkeeret dystrofin kan understøtte lægemidlets virkningsmekanisme, er en overbevisende påvisning af vedholdende funktionel effekt nødvendigt for at kunne påberåbe sig, at lægemidlet er effektivt i den anførte indikation.
- Med det begrænsede antal patienter, der har været eksponeret for eteplirsens, er sikkerhedsprofilen fortsat ikke tilstrækkeligt beskrevet.

CHMP er af den opfattelse, at virkningen og sikkerheden ved ovennævnte lægemiddel ikke er tilstrækkeligt dokumenteret, jf. artikel 12 i forordning (EF) nr. 726/2004.

CHMP har derfor anbefalet afslag på ansøgningen om udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse for Exondys.