

Anexo

**Conclusiones científicas y motivos para la denegación presentados por la Agencia
Europea de Medicamentos**

Resumen general de la evaluación científica de Exondys después del reexamen

- **Aspectos relacionados con la calidad**

La calidad de este producto se considera aceptable siempre que se utilice de acuerdo con las condiciones definidas en la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) propuesta. Se han investigado los aspectos fisicoquímicos y biológicos pertinentes para el rendimiento clínico uniforme del producto y se controlan de forma satisfactoria. En el momento del dictamen no existen cuestiones pendientes sobre la calidad del principio activo o del medicamento.

- **Aspectos relacionados con la eficacia**

Para esta solicitud se presentaron los datos clínicos de un estudio de fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 24 semanas de duración (estudio 201) y su estudio de extensión abierto 202, realizados en un total de 12 pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD). El análisis principal de este ensayo fundamental proporcionó una comparación de los datos de 24 semanas de solo cuatro pacientes tratados con eteplirsén expuestos a la dosis propuesta de 30 mg/kg/semana frente a un placebo (n = 4), además de otros cuatro pacientes expuestos a 50 mg/kg/semana, en los que no se observaron diferencias en la prueba 6MWD. Posteriormente se realizaron comparaciones más prolongadas (hasta 4 años) con 12 pacientes con DMD tratados con eteplirsén frente a dos cohortes definidas a posteriori, externas y no concurrentes (Italian Telethon DMD Registry y Leuven Neuromuscular Reference Center Registry) en un estudio de extensión abierto. Ambos grupos (pacientes tratados con eteplirsén y controles externos no tratados) experimentaron una disminución de la deambulación. Se observó un deterioro más pronunciado en los grupos de control externos (tanto en el grupo de control candidato a la omisión del exón 51 como en el grupo que incluía a pacientes candidatos a la omisión de cualquier exón) que en los pacientes tratados con eteplirsén. La separación entre las curvas se hace patente en el año 3 (año 3: 144 metros, p = 0,0055; año 4: 161 metros, p = 0,0007). A nivel individual, la variabilidad entre los pacientes es evidente y la separación entre los grupos no está tan clara. Se observó una tendencia a favor de los pacientes tratados con eteplirsén en la pérdida de la deambulación (2/12 en los pacientes tratados con eteplirsén frente a 10/13 en los controles externos en el año 4), la evaluación ambulatoria de North Star y la capacidad de levantarse desde una posición de supino.

Las principales limitaciones del conjunto de datos derivan del escaso número de pacientes por grupo (que dificulta la interpretación de los resultados del estudio) y de la duración de la fase controlada con placebo (6 meses). Los datos adicionales obtenidos en la fase abierta, un periodo de tratamiento de 4 años, no permiten concluir de forma convincente un efecto relevante del eteplirsén en esta población. Sin un control simultáneo adecuado, no es posible concluir que los resultados reflejen un cambio verdadero y clínicamente significativo (ralentización de la progresión) en el curso de la enfermedad. La comparación con una cohorte de control externa procedente de bases de datos de la evolución natural presenta deficiencias metodológicas, y sus resultados solo pueden considerarse exploratorios o de apoyo. El solicitante ha definido varios controles externos a posteriori que se han utilizado para diferentes comparaciones. Las posibles fuentes de sesgo, utilizando esta estrategia, afectan gravemente a la fiabilidad de los subgrupos y las comparaciones, y a las conclusiones extraídas. Esto es aún más relevante cuando los controles externos se seleccionan retrospectivamente. En general, esta estrategia aumenta la incertidumbre sobre los resultados en lugar de ofrecer comparaciones alentadoras.

Durante la evaluación del CHMP, se estaban realizando otros tres estudios clínicos para obtener datos adicionales en apoyo de la solicitud. Se dieron a conocer los resultados de un análisis intermedio de uno de ellos, el PROMOVI (estudio 301), un estudio abierto y multicéntrico realizado en pacientes con DMD con confirmación genética y deleciones exónicas candidatos a la omisión del exón 51. La comparación se llevó a cabo con un brazo de control no tratado de pacientes DMD susceptible de no pasar por un exón

distinto del 51. No hubo diferencias significativas en cuanto a los parámetros clínicos entre los pacientes tratados y los no tratados con eteplirsén. Se reconoce la limitación derivada del escaso número de pacientes, pero este hecho no reduce la incertidumbre relacionada con los resultados observados. Otras comparaciones a posteriori con otros controles externos también tienen sus limitaciones, como se ha mencionado anteriormente. Se presentó una comparación con una cohorte externa y no concurrente distinta (pacientes con DMD tratados con placebo en el ensayo fundamental de otro medicamento) tanto para toda la población como para la población limitada a los pacientes con DMD que caminaban entre 300 y 450 m, y se identificaron deficiencias similares en los grupos de comparación.

En cuanto al estudio farmacodinámico preliminar, se ha demostrado un aumento moderado de la producción de distrofina (truncada) en algunos pacientes, mientras que en otros no se detectó producción. Dado que sigue sin conocerse el grado mínimo de expresión de distrofina truncada que se necesita para obtener un efecto beneficioso clínicamente relevante, estos datos son útiles principalmente para respaldar el mecanismo de acción propuesto del producto.

El solicitante pidió una autorización de comercialización condicionada basada en su afirmación de que su solicitud cumple todos los requisitos del Reglamento (CE) n.º 507/2006. Sin embargo, el CHMP llegó a la conclusión de que el medicamento no cumplía todos los criterios establecidos en el artículo 4, apartado 1, del Reglamento, ya que la relación riesgo/beneficio actual no podía considerarse positiva a tenor de los datos disponibles presentados.

- **Aspectos relacionados con la seguridad**

La evaluación del perfil de seguridad de eteplirsén se vio dificultada por las limitaciones de la base de datos de seguridad. Los únicos datos comparativos proceden del estudio 201 (n = 12), en el que cuatro personas fueron aleatorizadas para recibir tratamiento con 30 mg/kg, cuatro con 50 mg/kg y cuatro con placebo durante 24 semanas. Se dispone de datos del estudio de extensión 202, en el que solo seis pacientes recibieron tratamiento con 30 mg/kg de eteplirsén y seis con 50 mg/kg de eteplirsén durante otros 3 años aproximadamente. Este pequeño conjunto de datos, adquiridos de forma no comparativa, impide la evaluación de la seguridad a largo plazo. Por consiguiente, los datos de seguridad deben interpretarse con precaución, lo que impide extraer conclusiones firmes sobre el perfil de seguridad del producto.

Todos los pacientes (100 %) incluidos en el ensayo fundamental y alrededor del 50 % de todos los pacientes tratados con cualquier dosis de eteplirsén notificaron efectos adversos, principalmente hipopotasemia, dermatitis de contacto, dolor bucofaringeo, dolor derivado de los procedimientos, vómitos, trastorno del equilibrio y tos. La comparación con pacientes no tratados es complicada, ya que únicamente cuatro pacientes recibieron placebo durante 24 semanas.

Para la evaluación de la seguridad a largo plazo, solo se dispone de datos de seguridad de un pequeño grupo de pacientes (seis tratados con eteplirsén 30 mg/kg y seis con 50 mg/kg). La ausencia de un grupo controlado con placebo impide extraer conclusiones. Se identificó un episodio de miocarditis con una presentación atípica en un paciente tratado con eteplirsén 30 mg/kg.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, la principal preocupación es la proteinuria, que ya se había observado en estudios preclínicos. También se han identificado otros hallazgos observados anteriormente con otros oligonucleótidos antisentido, como la elevación de las transaminasas.

En conclusión, no se ha caracterizado exhaustivamente el perfil de seguridad del eteplirsén. La limitación del tamaño de la base de datos no permite identificar los efectos adversos frecuentes ($\geq 10\%$) y la ausencia de un grupo placebo de comparación no permite distinguir entre los efectos adversos relacionados con la enfermedad o la edad de la población y los relacionados con el fármaco.

- **Motivos para la denegación**

Considerando que:

El CHMP consideró que, con los datos disponibles actualmente, no es posible concluir que la relación riesgo/beneficio de eteplirsén sea positiva en los pacientes con DMD y mutaciones susceptibles de omisión del exón 51, ya que:

- No se ha demostrado la eficacia del eteplirsén. No se dispone de datos comparativos con pacientes tratados con placebo durante más de 24 semanas, y los datos disponibles de pacientes en tratamiento proceden únicamente de un número reducido de pacientes (n = 12). No se observaron diferencias en la prueba 6MWD entre el eteplirsén y el placebo durante este periodo de tratamiento de 24 semanas.
- Los datos comparativos adicionales de diversos controles externos, derivados de diferentes estudios y poblaciones, adolecen de importantes limitaciones relacionadas con la naturaleza de la metodología utilizada (no concurrente, seleccionada retrospectivamente, definida a posteriori). Esto aumenta la incertidumbre sobre la fiabilidad de estas comparaciones en lugar de proporcionar datos confirmatorios de la eficacia.
- Se desconoce si la expresión de la escasa cantidad de distrofina truncada observada después del tratamiento con eteplirsén puede traducirse en algún beneficio clínico para los pacientes. Aunque las pruebas de producción de distrofina truncada pueden respaldar el mecanismo de acción del producto, se necesita una demostración convincente del efecto funcional sostenido para respaldar la afirmación de eficacia del medicamento en la indicación propuesta.
- Debido al escaso número de pacientes expuestos al eteplirsén, el perfil de seguridad no se ha caracterizado exhaustivamente.

El CHMP opina que, conforme al artículo 12 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la eficacia y la seguridad del medicamento arriba mencionado no se han demostrado adecuada ni suficientemente.

Por consiguiente, el CHMP ha recomendado la denegación de la concesión de la autorización de comercialización condicionada para Exondys.