

Lisa

Euroopa Raviameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Exondyse teadusliku hindamise üldkokkuvõte pärast taasläbivaatamist

- **Kvaliteediprobleemid**

Selle ravimi kvaliteet loetakse vastuvõetavaks, kui seda kasutatakse kavandatavas ravimi omaduste kokkuvõttes määratletud tingimuste kohaselt. Füüsikalisi-keemilisi ja bioloogilisi aspekte, mis on asjakohased ravimi ühetaolise kliinilise toimimise tagamiseks, on uuritud ja kontrollitud rahuldavalt. Arvamuse koostamise ajal ei olnud toimeaine ega ravimi kvaliteediga seoses lahendamata probleeme.

- **Efektiivsusprobleemid**

Taotluse toetuseks esitati kliinilised andmed randomiseeritud topeltpimedast platseebokontrolliga 24-nädalasest IIb faasi uuringust (uuring 201) ja selle avatud jätku-uuringust (uuring 202), milles osales kokku 12 Duchenne'i lihasedüstroofiaga (DMD) patsienti. Selle keskse registreerimisuuringu esmaanalüüs hõlmas 24-nädalast võrdlust ainult järgmiste patsiendirühmade vahel: 4 patsienti, kes kasutasid eteplirseni kavandatavas annuses 30 mg/kg nädalas ja platseebot kasutanud patsiendid (n = 4) ning lisaks 4 patsienti, kes kasutasid eteplirseni annuses 50 mg/kg nädalas; selles võrdluses ei täheldatud 6 minuti kõndimiskauguse (6MWD) tulemuse erinevust. Hiljem, avatud jätku-uuringus tehti pikemaajalised (kuni 4 aastat) võrdlused, milles 12 eteplirseni kasutanud Duchenne'i lihasedüstroofiaga patsiendist koosnevat rühma võrreldi kahe järelmääratletud ajaliselt mittekattuva väliskohordiga (Telethoni Duchenne'i lihasedüstroofia register (Itaalia) ja Neuromuscular Reference Centre'i register (Leuven)). Mõlemas rühmas (eteplirseni kasutanud patsientide rühm ja ravi mittesaanud välised kontrollrühmad) täheldati kõndimisvõime halvenemist. Kõndimisvõime halvenemine oli märgatavam välistes kontrollrühmades (nii kontrollrühmas, kus olid 51. eksoni vahelejätmisele vastuvõtliku mutatsiooniga patsiendid, kui ka kontrollrühmas, kus olid mis tahes eksoni vahelejätmisele vastuvõtliku mutatsiooniga patsiendid) võrreldes eteplirseniga ravitud patsientidega. Kõverad lahknevad 3. aastal (3. aasta: 144 m, p = 0,0055; 4. aasta: 161 m, p = 0,0007). Individuaalsel tasandil tuleb arvestada patsientidevahelise varieeruvusega ning rühmad ei eristu selgelt. Eteplirseni paremust täheldati seoses kõndimisvõime vähenemisega (4. aastal eteplirseniga ravitud patsientidel 2 patsiendil 12st ja välistes kontrollrühmades 10 patsiendil 13st), skooriga NSAA (North Star Ambulatory Assessment) skaalal ja lamavast asendist püstitõusmise võimega.

Andmestiku peamised piirangud on tingitud patsientide väikesest arvust uuringurühmas (raskendab uuringutulemuste tõlgendamist) ning platseebokontrolli perioodi lühikesest kestusest (6 kuud). Avatud jätkufaasi (4-aastane raviperiood) tulemusena esitatud lisaandmete alusel ei ole võimalik veenvalt kinnitada eteplirseni olulist toimet selles populatsioonis. Asjakohase ajalise kattuvusega kontrollita ei ole võimalik järeldada, et tulemused kajastavad reaalselt ja kliiniliselt olulist haigusliku muutust (progresseerumise aeglustumine). Võrdlust välise kontrollkohordiga anamneesipõhistest andmebaasidest seostatakse metodoloogiliste puudustega ning võrdlustulemustel on ainult uurimuslik või toetav roll. Müügiloa taotleja on tagantjärele (*post hoc*) määratlenud mitu välist kontrollrühma, mida on kasutatud eri võrdlusteks. Selle strateegia kasutamisel tekkiv võimalik süstemaatiline viga vähendab oluliselt allrühmade määratlemise ja võrdluste usaldusväärsust ning nende järelduste kehtivust. Kui välised kontrollrühmad valitakse retrospektiivselt, on see probleem veelgi asjakohasem. Üldiselt suurendab see strateegia tulemuste määramatust, mitte ei anna kinnitavaid võrdlusi.

Inimravimite komitee esialgse hindamismenetluse ajal toimus kolm kliinilist uuringut, mis pidid andma täiendavaid andmeid taotluse toetuseks. Uuringu PROMOVI (uuring 301) kohta avaldati vaheanalüüs; see oli avatud mitmekeskuseline uuring, kus osalesid geneetiliselt kinnitatud Duchenne'i lihasedüstroofiaga patsiendid, kellel olid 51. eksoni vahelejätmisele vastuvõtlikud eksoni deletsioonid. Võrdlus toimus Duchenne'i lihasedüstroofiaga patsientide ravita kontrollrühmaga, kellel olid muu kui 51. eksoni vahelejätmisele vastuvõtlikud eksoni deletsioonid. Eteplirseniga ravitud ja ravimata patsientide kliiniliste

näitajate olulisi erinevusi ei olnud. Väikesest patsientide arvust tulenev piirang on teada, kuid selle piirangu olemasolu ei vähenda täheldatud tulemuste määramatust. Nagu eespool mainitud, on ka täiendavatel järelvõrdlustel muude väliste kontrollrühmadega piiranguid. Esitati võrdlus teise, ajaliselt mittekatuva väliskohordiga (Duchenne'i lihasedüstroofiaga patsiendid, kes kasutasid platseebot muu ravimi keskses registreerimisuurings) nii kogupopulatsiooni kui ka 300–450 m kõndivate Duchenne'i lihasedüstroofiaga patsientide populatsiooni puhul ning ka selles võrdluses tuvastati sarnased puudused seoses võrdlusrühmadega.

Farmakodünaamilise kontseptsiooni tõestuse suhtes täheldati teatud patsientidel mõõdukat düstrofiini (lühenenud) tekke suurenemist ja osal patsientidel düstrofiini teket ei tuvastatud. Et seni ei ole täpselt teada, mis peab olema lühenenud düstrofiini ekspressiooni tase, et saavutada kliiniliselt olulist kasulikkust, on need andmed ravimi kavandatava toimemehhanismi tõendamisel ainult toetava rolliga.

Taotleja taotles tingimuslikku müügiluba, toetudes väitele, et taotlus vastab määruse (EÜ) nr 507/2006 nõuetele. Inimravimite komitee järeldas siiski, et ravim ei vasta määruse artikli 4 lõike 1 kõigile kriteeriumidele, sest praegust kasulikkuse ja riski suhet ei saanud kättesaadavate esitatud andmete alusel lugeda positiivseks.

- **Ohutusprobleemid**

Eteplirseni ohutusprofiili hindamist takistasid ohutusandmebaasi piirangud. Ainsad võrdlusandmed pärinevad uuringust 201 (n = 12), milles 4 patsienti randomiseeriti saama 24 nädala vältel eteplirseni annuses 30 mg/kg, 4 patsienti eteplirseni annuses 50 mg/kg ja 4 patsienti platseebot. On olemas andmed jätku-uuringust 202, milles ainult 6 patsienti raviti eteplirseniga annuses 30 mg/kg ja 6 patsienti annuses 50 mg/kg veel ligikaudu 3 täiendavat aastat. Et see andmestik on väike ja saadud mittevõrreldavalt, ei saa seda kasutada pikaajalise ohutuse hindamiseks. Ohutusandmeid tuleb seepärast tõlgendada ettevaatlikult, mitte tehes kindlaid järeldusi ravimi ohutusprofiili kohta.

Kõik (100%) keskses registreerimisuurings osalenud patsiendid ja ligikaudu 50% eteplirseni kumbagi annust kasutanud patsientidest teatasid kõrvalnähtudest, peamiselt hüpokaleemiast, kontaktdermatiidist, suu-neeluvalust, protseduurivalust, oksendamisest, tasakaaluhäiretest ja kõhast. Võrdlus ravi mittesaanud patsientidega on keerukas, sest platseebot kasutas 24 nädala jooksul ainult 4 patsienti.

Pikaajalise ohutuse hindamiseks on ohutusandmed kättesaadavad ainult väikese patsiendirühma kohta (6 patsienti 30 mg/kg eteplirseni rühmas ja 6 patsienti 50 mg/kg eteplirseni rühmas). Platseebokontrollrühma puudumise tõttu ei ole võimalik teha järeldusi. Ühel 30 mg/kg eteplirseni kasutanud patsiendil tuvastati atüüpiliste ilmingutega müokardiit.

Laborileidude korral on problemaatilisim proteiinuuria, mida täheldati juba mittekliinilistes uuringutes. Tuvastatud on ka muude antisense-oligonukleotiidide korral juba täheldatud muud leiud, näiteks transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

Kokkuvõttes ei ole eteplirseni ohutusprofiili põhjalikult kirjeldatud. Andmebaasi piiratud suuruse tõttu ei ole võimalik tuvastada sagedaid kõrvalnähte ($\geq 10\%$) ning võrdleva platseeborühma puudumise tõttu ei ole võimalik eristada haiguse või populatsiooni vanusega ja ravimiga seostatavaid kõrvalnähte.

- **Keeldumise alused**

Arvestades, et

inimravimite komitee arvates ei olnud praegu kättesaadavate andmete põhjal võimalik kinnitada eteplirseni positiivset kasulikkuse ja riski suhet Duchenne'i lihasedüstroofiaga patsientidel, kellel on 51. eksoni vahelejätmisele vastuvõtlikud mutatsioonid.

- Eteplirseni efektiivsust ei ole tõendatud. Ravirühmade ja platseeborühma patsientide võrdlusandmed on piiratud, sest patsiendid kasutasid platseebot ainult 24 nädalat, ning kättesaadavad andmed ravirühmade patsientide kohta põhinevad ainult piiratud arvul patsientidel (n = 12). Sellel 24-nädalasel perioodil ei täheldatud eteplirseni ja platseebo vahel 6 minuti kõndimiskauguse (6MWD) tulemuse erinevust.
- Esitatud täiendavates võrdlusandmetes mitmest välisest kontrollrühmast (eri uuringutest ja populatsioonidest) esineb olulisi piiranguid seoses kasutatud meetodika olemusega (ajaliselt mittekattuvad, retrospektiivselt valitud, tagantjärele määratletud kontrollrühmad). Need andmed suurendavad selliste võrdluste usaldusväärsuse määramatust ning neid ei saa kasutada efektiivsuse tõendamiseks.
- Ei ole teada, kas pärast eteplirsenravi täheldatud väga väikeses koguses lühenenud düstrofiini teke võib olla patsientidele kliiniliselt kasulik. Ehkki lühenenud järjestusega düstrofiini tekke tõendid võivad toetada ravimi toimemehhanismi, tuleb ravimi efektiivsuse tõendamiseks kavandatud näidustusel veenvalt tõendada ravimi püsivat ravitoimet.
- Eteplirseniga ravitud patsientide arvu piiratuse tõttu ei ole ohutusprofiili põhjalikult kirjeldatud.

Inimravimite komitee on arvamusel, et määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 12 kohaselt ei ole eespool nimetatud ravimi ohutus ja efektiivsus nõuetekohaselt või piisavalt tõendatud.

Sel põhjusel soovib inimravimite komitee Exondyse tingimusliku müügiloa andmisest keelduda.