

Liite

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan
epäämiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Exondys, uudelleenarvioinnin jälkeen

- **Laatuun liittyvät huolenaiheet**

Tämän valmisteen laadun katsotaan olevan hyväksyttävä, kun sitä käytetään valmisteyhteenvedossa esitettyjen ehtojen mukaisesti. Valmisteen yhdenmukaisen kliinisen tehon kannalta merkittäviä fysikaalis-kemiallisia ja biologisia ominaisuuksia on tutkittu ja ne ovat hyväksyttävästi hallinnassa. Lausunnon antamisen hetkellä ei ollut lääkevalmisteen vaikuttavan aineen laatua koskevia selvittämättömiä kysymyksiä.

- **Tehoon liittyvät huolenaiheet**

Tätä hakemusta varten toimitettiin kliiniset tiedot satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta lumekontrolloidusta vaiheen IIb tutkimuksesta (tutkimus 201), jonka kesto oli 24 viikkoa, ja sen avoimesta jatkotutkimuksesta 202, johon osallistui yhteensä 12 Duchennen lihasdystrofiaa sairastavaa potilasta. Tämän keskeisen tutkimuksen ensisijaisessa analyysissä verrattiin 24 viikon ajalla ainoastaan neljää potilasta, jotka saivat ehdotettua eteplirseeniannosta 30 mg/kg viikossa, lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (n = 4). Lisäksi neljä potilasta sai valmistetta 50 mg/kg viikossa, mutta 6 minuutin kävelymatkassa ei havaittu mitään eroa. Tätä pitempiä vertailuja (enintään 4 vuoden ajan) tehtiin avoimessa jatkotutkimuksessa 12:lla Duchennen lihasdystrofiaa sairastavalla potilaalla, jotka saivat eteplirseeniä; heitä verrattiin kahteen jälkikäteen määriteltyyn ulkoiseen ja eriaikaiseen kohorttiin (Italian Telethonin Duchennen lihasdystrofiaa sairastavien potilaiden rekisteri ja Leuvenin Neuromuscular Reference Centren rekisteri). Kummankin ryhmän (eteplirseeniä saaneiden potilaiden ja ulkoisten verrokkiryhmien, joita ei hoidettu) liikkumiskyky heikkeni. Ulkoisissa verrokkiryhmissä (potilailla, joille soveltui eksoni 51:n väistämisen aiheuttava lääke, ja potilailla, joille soveltui minkä tahansa eksonin väistämisen aiheuttava lääke) havaittiin selvempää heikkenemistä kuin eteplirseeniä saaneilla potilailla. Käyrien erot olivat selviä vuotena 3 (vuosi 3: 144 metriä, p = 0,0055; vuosi 4: 161 metriä, p = 0,0007). Potilaiden välinen vaihtelu oli selkeää yksilötasolla. Ryhmien väliset erot eivät olleet yhtä selviä. Eteplirseenihoitoa saaneilla potilailla havaittiin suotuisa suuntaus seuraavien osalta: liikuntakyvyn heikkeneminen (2/12 eteplirseeniä saaneilla potilailla vs. 10/13 ulkoisten verrokkiryhmien potilailla vuonna 4), NSAA-arviointi (North Star Ambulatory Assessment) sekä kyky nousta ylös selinmakuulta.

Tietoaineiston pääasialliset rajoitukset johtuvat potilasryhmien pienestä koosta (mikä vaikeuttaa tutkimustulosten tulkintaa) sekä lumekontrolloidun vaiheen kestosta (6 kuukautta). Avoimesta tutkimuksesta neljän vuoden hoitajaksolta saatujen lisätietojen perusteella ei voida vakuuttavasti päätellä, että eteplirseenillä olisi olennainen vaikutus tässä potilasryhmässä. Ilman asianmukaista samanaikaista verrokkiryhmää on mahdotonta päätellä, viittaavatko tulokset taudin etenemisen aitoon ja kliinisesti merkittävään muutokseen (etenemisen hidastumiseen). Koska vertailussa käytettiin ulkoista verrokkikohorttia, joka perustui taudin luonnollista kulkua kuvaavan tietokannan tietoihin, vertailussa on metodologisia puutteita ja sen tuloksia voidaan pitää ainoastaan eksploraatiivisina tai tukevina. Hakija määritteli jälkikäteen useita ulkoisia verrokkiryhmiä, joita on käytetty eri vertailuissa. Tällaisessa strategiassa mahdolliset harhaa aiheuttavat tekijät heikentävät vakavasti alaryhmien ja vertailujen luotettavuutta sekä niiden perusteella tehtyjen päätelmien luotettavuutta. Tämä on vieläkin merkittävämpää, kun ulkoiset verrokkiryhmät valitaan takautuvasti. Yleensä tällainen strategia pikemminkin lisää tulosten epävarmuutta kuin antaa luotettavia vertailutuloksia.

Lääkevalmistekomitean arvioinnin aikana tehtiin vielä kolme kliinistä tutkimusta tarkoituksena toimittaa lisätietoa hakemuksen tueksi. Yhdestä näistä tutkimuksista, PROMOVI-tutkimuksesta (tutkimus 301), saatiin välianalyysin tulokset. Tähän avoimeen monikeskustutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli geneettisesti vahvistettu Duchennen lihasdystrofia ja eksonin deleetioita ja joille soveltui eksoni 51:n väistämisen aiheuttava lääke. Vertailu tehtiin hoitamattomien Duchennen lihasdystrofiaa sairastavien

potilaiden verrokkiryhmän kanssa, jolle soveltui muun eksonin kuin eksoni 51:n väistämisen aiheuttava lääke. Kliinisen tutkimuksen päätepisteissä ei ollut merkittäviä eroja eteplirseenillä hoidettujen ja hoitamattomien potilaiden välillä. Pienen potilasmäärän myönnettiin aiheuttavan rajoituksia, mutta se tosiasia, että tulokset saatiin pienestä potilasjoukosta, ei vähennä havaittuihin tuloksiin liittyvää epävarmuutta. Ulkoisiin verrokkiryhmiin tehdyillä post-hoc-vertailuilla oli omat rajoituksensa, kuten edellä on mainittu. Vertailu erilaisen ulkoisen ja eriaikaisen kohortin kanssa toimitettiin (lumelääkettä saaneet Duchennen lihasdystrofiaa sairastavat potilaat toista lääkevalmistetta koskevasta keskeisestä tutkimuksesta) koko populaation ja 300–450 metriä kävelevien Duchennen lihasdystrofiaa sairastavien potilaiden osalta. Vastaavia vertailuryhmiä koskevia puutteita havaittiin myös tässä tapauksessa.

Mitä tulee farmakodynaamiseen konseptin oikeaksi todistamiseen, dystrofiinin (lyhentyneen) tuotannon vaatimatonta kasvua havaittiin joillakin potilailla, mutta useilla potilailla tuotantoa ei havaittu. Koska tiedossa ei ole lyhentyneen dystrofiinin vähimmäismäärää, joka tarvitaan kliinisesti merkittävän hyödyn saavuttamiseen, nämä tiedot lähinnä tukevat valmisteen esitettyä vaikutusmekanismia.

Hakija haki ehdollista myyntilupaa ja perusteli hakemusta sillä, että se täyttää kaikki asetuksen (EY) N:o 507/2006 vaatimukset. Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että lääkevalmiste ei täyttänyt kaikkia asetuksen 4 artiklan 1 kohdassa asetettuja vaatimuksia, sillä esimerkiksi tämänhetkistä riski-hyötysuhdetta ei voida pitää myönteisenä saatavissa olevien toimitettujen tietojen perusteella.

- **Turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet**

Eteplirseenin turvallisuusprofiilin arviointia vaikeuttivat turvallisuustietokannan rajoitukset. Ainoat vertailutiedot saatiin tutkimuksesta 201 (n = 12), jossa neljä potilasta satunnaistettiin saamaan 30 mg/kg eteplirseeniä, neljä potilasta 50 mg/kg eteplirseeniä ja neljä potilasta lumelääkettä 24 viikon ajan. Tietoja on saatavissa jatkotutkimuksesta 202, jossa vain kuusi potilasta sai 30 mg/kg eteplirseeniä ja kuusi potilasta sai 50 mg/kg eteplirseeniä noin kolmen lisävuoden ajan. Koska tietojoukko on pieni ja se on saatu muuten kuin vertailemalla, pitkäaikaisen turvallisuuden arvioiminen on mahdotonta. Siksi turvallisuustietojen tulkinnassa on noudatettava varovaisuutta eikä valmisteen turvallisuusprofiilista voida tehdä pitäviä johtopäätöksiä.

Kaikki keskeiseen tutkimukseen osallistuneet potilaat (100 %) ja noin 50 prosenttia kaikista mitä tahansa eteplirseeniannosta saaneista potilaista ilmoitti haittavaikutuksista. Näitä olivat pääasiassa hypokalemia, kosketusihottuma, suun ja nielun kipu, toimenpiteeseen liittyvä kipu, oksentelu, tasapainohäiriöt ja yskä. Vertailu hoitamattomiin potilaisiin on haasteellista, sillä vain neljä potilasta sai lumelääkettä 24 viikon ajan.

Pitkäaikaisen turvallisuuden arviointia varten saatavissa on turvallisuustietoja vain pienestä potilasryhmästä (kuusi potilasta, jotka saivat 30 mg/kg eteplirseeniä, ja kuusi potilasta, jotka saivat 50 mg/kg eteplirseeniä). Johtopäätöksiä ei voida tehdä, koska lumelääkettä saanutta verrokkiryhmää ei ole. Yksi epätyypillinen sydänlihastulehdus todettiin yhdellä potilaalla, joka sai 30 mg/kg eteplirseeniä.

Laboratoriotulosten osalta päähuolenaihe on proteiinivirtsaisuus, jota on jo havaittu ei-kliinisissä tutkimuksissa. Muita jo muiden antisense-oligonukleotidien (ASO) osalta tehtyjä havaintoja, kuten transaminaasiarvojen nousua havaittiin myös näissä tutkimuksissa.

Eteplirseenin turvallisuusprofiilia ei siis ole luonnehdittu kattavasti. Yleisiä haittavaikutuksia (≥ 10 prosentilla potilaista) ei voida tunnistaa, koska tietokanta on pieni, eikä sairauten tai populaation ikään liittyviä haittavaikutuksia voida erottaa lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista, koska lumelääkettä saanutta verrokkiryhmää ei ole.

- **Epäämisen perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

Lääkevalmistekomitea katsoi, että saatavissa olevien tietojen perusteella ei voida päätellä, että eteplirseenin riski-hyötysuhde olisi myönteinen Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla potilailla, joiden mutaatioon soveltuu eksoni 51:n väistäminen. Syitä olivat seuraavat:

- Eteplirseenin tehoa ei ole vielä osoitettu. Lumelääkettä saaneita potilaita koskevia vertailutietoja ei ole saatavissa yli 24 viikon ajalta, ja hoitoa saaneita potilaita koskevaa tietoa on saatavissa vain pienestä määrästä potilaita (n = 12). Eteplirseeniä ja lumelääkettä saaneiden potilaiden kuuden minuutin kävelymatkassa ei havaittu mitään eroa 24 viikon hoitajakson aikana.
- Vertailusta toimitetut lisätiedot, jotka koskivat ulkoisia verrokkiryhmiä, olivat peräisin eri tutkimuksista ja populaatioista, ja käytetty metodologia (eriaikaisuus, takautuva valinta, jälkikäteismäärittäminen) aiheuttaa merkittäviä rajoituksia. Tämä vain lisää epävarmuutta tällaisten vertailujen luotettavuudesta eikä tarjoa tehoa vahvistavaa tietoa.
- Emme tiedä vielä, onko eteplirseenihoidon jälkeen havaitusta hyvin pienestä määrästä lyhentynyttä dystrofiinia mitään kliinistä hyötyä potilaille. Vaikka lyhentyneen dystrofiinin tuotantoa koskeva näyttö saattaa tukea valmisteen vaikutusmekanismia, lääkevalmisteen pitkäkestoinen teho aiotussa käyttöaiheessa on osoitettava vakuuttavasti.
- Turvallisuusprofiilia ei ole vielä luonnehdittu perusteellisesti, koska eteplirseenille altistui vain pieni määrä potilaita.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että asetuksen (EY) N:o 726/2004 12 artiklan nojalla edellä mainitun lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu asianmukaisesti tai riittävästi.

Sen vuoksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että Exondysilta evätään ehdollinen myyntilupa.