

Prilog

**Znanstveni zaključci i razlozi za odbijanje koje je iznijela Europska agencija za
lijekove**

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene lijeka Exondys nakon ponovne procjene

- **Pitanja kvalitete**

Kvaliteta lijeka smatra se prihvatljivom kada se primjenjuje u skladu s uvjetima utvrđenima u predloženoj sažetku opisa svojstava lijeka. Fizikalno-kemijski i biološki aspekti bitni u pogledu jedinstvenog kliničkog utjecaja lijeka ispitani su i kontroliraju se na zadovoljavajući način. U trenutku donošenja mišljenja nisu postojala neriješena pitanja u pogledu kvalitete djelatne tvari ili lijeka.

- **Pitanja djelotvornosti**

Za ovaj zahtjev dostavljeni su klinički podatci iz nasumičnog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog 24-tjednog ispitivanja u fazi II.b (ispitivanje 201) i njegova produžetka otvorenog ispitivanja, ispitivanja 202, na ukupno 12 bolesnika koji pate od DMD-a. Primarnom analizom ovog ključnog ispitivanja omogućena je 24-tjedna usporedba samo četiriju bolesnika koji su primali eteplirsena i bili izloženi predloženoj dozi od 30 mg/kg/tjedno u odnosu na placebo (n=4) te dodatnih četiriju bolesnika izloženih 50 mg/kg/tjedno, pri čemu nije uočena razlika u 6MWD. Naknadno su provedene dulje usporedbe (do četiri godine) s 12 bolesnika koji pate od DMD-a i primaju eteplirsena u odnosu na dvije naknadno definirane, vanjske, nekonkurentne skupine (Italian Telethon DMD Registry i Leuven Neuromuscular Reference Center Registry) u produžetku otvorenog ispitivanja. Obje skupine (bolesnici liječeni lijekom eteplirsena i neliječene vanjske kontrolne skupine) doživjele su pogoršanje sposobnosti hodanja. Naglašenije pogoršanje uočeno je u vanjskim kontrolnim skupinama (kako u kontrolnoj skupini u kojoj se preskakao egzon 51, tako i u kontrolnoj skupini s bolesnicima u kojih se preskakao bilo koji egzon) nego u bolesnika liječenih lijekom eteplirsena. Razdvajanje među krivuljama očito je u 3. godini (3. godina – 144 metra, p=0,0055; 4. godina – 161 metar, p=0,0007). Na pojedinačnoj razini varijabilnost među bolesnicima je očita, a razdvajanje među skupinama nije toliko jasno. Trend u korist bolesnika liječenih lijekom eteplirsena (2/12 u bolesnika liječenih lijekom eteplirsena u odnosu na 10/13 u vanjskim kontrolnim skupinama u 4. godini) uočeno je u pogledu gubitka sposobnosti hoda, procjene sposobnosti hodanja North Star i sposobnosti ustajanja iz ležećeg položaja.

Glavna ograničenja u skupu podataka proizlaze iz ograničenog broja bolesnika po skupini (što otežava mogućnost tumačenja rezultata ispitivanja) i iz trajanja faze kontrolirane placebom (šest mjeseci). Dodatni podatci dobiveni u otvorenoj fazi, 4-godišnjem razdoblju liječenja, ne omogućuju donošenje pouzdanog zaključka o relevantnom učinku lijeka eteplirsena u ovoj populaciji. Bez prikladne istovremene kontrole nije moguće zaključiti upućuju li rezultati na stvarnu i klinički značajnu promjenu (usporavanje napretka bolesti) tijekom stanja. Usporedba s vanjskom kontrolnom skupinom iz baza podataka o prirodnom tijeku bolesti ima metodološke manjkavosti, a njezini rezultati mogu se smatrati samo eksplorativnima ili pomoćnima. Podnositelj zahtjeva naknadno je definirao nekoliko vanjskih kontrolnih skupina koje su upotrijebljene za različite usporedbe. Potencijalni izvori pristranosti pri primjeni te strategije ozbiljno utječu na pouzdanost podskupova i usporedbi te zaključaka donesenih na temelju navedenoga. To je još relevantnije kada se vanjske kontrolne skupine odabiru retroaktivno. Općenito govoreći, ovom strategijom povećava se nesigurnost u pogledu rezultata i ne pružaju se uvjerljive usporedbe.

Tijekom ocjenjivanja CHMP-a provodila su se tri dodatna klinička ispitivanja kako bi se dobili dodatni podatci kao potpora zahtjevu. Za jedno od njih, PROMOVI (ispitivanje 301), otvoreno, multicentrično ispitivanje provedeno na bolesnicima koji pate od DMD-a s genetski potvrđenim DMD-om s brisanjem egzona kod kojeg se može preskakati egzon 51, postala je dostupna privremena analiza. Provedena je usporedba s neliječenom kontrolnom skupinom bolesnika s DMD-om u kojih se preskakao egzon koji nije egzon 51. Nisu postojale značajne razlike u kliničkim ishodima između bolesnika liječenih lijekom eteplirsena i onih koji nisu bili liječeni. Uzeto je u obzir ograničenje koje nastaje zbog malih brojeva, ali

činjenica da je to rezultat malog broja bolesnika ne smanjuje nesigurnost povezanu s uočenim rezultatima. Kako je prethodno spomenuto, dodatne naknadne usporedbe s vanjskim kontrolnim skupinama također imaju ograničenja. Provedena je usporedba u odnosu na različitu vanjsku i nekonkurentnu skupinu (bolesnici koji pate od DMD-a koji primaju placebo iz ključnog ispitivanja drugog lijeka) za čitavu populaciju i populaciju ograničenu na bolesnike koji pate od DMD-a koji hodaju između 300 i 450 m te su tu uočene slične manjkavosti u pogledu usporednih skupina.

U smislu farmakodinamičkog dokaza koncepta, u nekih je bolesnika uočeno blago povećanje proizvodnje distrofina (skraćenog), dok u brojnih bolesnika nije uočena nikakva proizvodnja. Budući da je minimalna količina ekspresije skraćenog distrofina potrebna za postizanje klinički relevantne koristi i dalje nepoznata, vrijednost tih podataka ponajprije se odnosi na to da služe kao potpora za predloženi mehanizam djelovanja proizvoda.

Podnositelj zahtjeva zatražio je Uvjetno odobrenje za stavljanje u promet na temelju svoje tvrdnje da njegov zahtjev ispunjava sve kriterije iz Uredbe (EZ) br. 507/2006. Međutim, CHMP je zaključio da lijek ne ispunjava sve kriterije utvrđene u članku 4. stavku 1. Uredbe, jer se, na primjer, trenutni omjer koristi i rizika ne može smatrati pozitivnim na temelju dostupnih i podnesenih podataka.

- **Pitanja sigurne primjene**

Ocjenjivanje sigurnosnog profila lijeka eteplirsena otežana je zbog ograničenja baze podataka o sigurnosti lijeka. Jedinu usporedivi podatci dobiveni su u ispitivanju 201 (n=12), u kojemu je četvero nasumično odabranih ispitanika primalo 30 mg/kg, četvero 50 mg/kg, dok je četvero primalo placebo tijekom 24 tjedna. Dostupni su podatci iz proširenog ispitivanja 202, u kojemu je samo šest bolesnika bilo liječeno lijekom eteplirsena 30 mg/kg, a šest lijekom eteplirsena 50 mg/kg tijekom približno tri dodatne godine. Ovaj mali skup podataka stečen bez usporedbe čini ocjenjivanje dugoročne sigurnosti lijeka nemogućim. Prema tome, podatci o sigurnosti moraju se oprezno tumačiti, bez donošenja čvrstih zaključaka o sigurnosnom profilu lijeka.

Svi bolesnici (100 %) obuhvaćeni ključnim ispitivanjem i oko 50 % svih bolesnika liječenih bilo kojom dozom lijeka eteplirsena prijavili su štetne događaje, većinom hipokalijemiju, kontaktni dermatitis, bol u ustima i grlu (orofaringealnu bol), bol tijekom medicinskih postupaka (proceduralnu bol), povraćanje, poremećaj ravnoteže i kašalj. Usporedba s neliječenim bolesnicima predstavlja izazov jer su samo četiri bolesnika primala placebo tijekom 24 tjedna.

Za potrebe ocjene dugoročne sigurnosti lijeka, podatci o sigurnosti dostupni su samo za mali skup bolesnika (šest koji su uzimali 30 mg/kg lijeka eteplirsena i šest koji su uzimali eteplirsena u dozi od 50 mg/kg). Nedostatak skupine kontrolirane placebom sprječava donošenje zaključaka. Jedan slučaj miokarditisa s netipičnim simptomima utvrđen je u jednog bolesnika koji je primao 30 mg/kg lijeka eteplirsena.

Što se tiče laboratorijskih rezultata, glavni izvor zabrinutosti jest proteinurija, koja je već uočena u nekliničkim ispitivanjima. Također su utvrđeni drugi rezultati koji su već uočeni za druge antisense oligonukleotide (inhibitore ekspresije gena), kao što je povećanje transaminaza.

Zaključno, sigurnosni profil lijeka eteplirsena nije detaljno karakteriziran. Ograničenje veličine baze podataka onemogućuje identifikaciju učestalih štetnih događaja ($\geq 10\%$), a nepostojanje skupine kontrolirane placebom onemogućuje razlikovanje između štetnih događaja povezanih s dobi populacije i onih povezanih s lijekom.

- **Razlozi za odbijanje**

Budući da:

CHMP je zaključio da na temelju trenutno dostupnih podataka nije moguće zaključiti da je omjer koristi i rizika lijeka eteplirsena pozitivan u bolesnika s DMD-om s mutacijama koje mogu dovesti do preskakanja egzona 51 jer:

- Djelotvornost lijeka eteplirsena i dalje nije dokazana. Ne postoje komparativni podatci s bolesnicima koji su primali placebo dulje od 24 tjedna, a dostupni podatci za bolesnike na liječenju izvedeni su na temelju ograničenog broja bolesnika (n=12). Nije uočena razlika u 6MWD između lijeka eteplirsena i placeba tijekom tog 24-tjednog razdoblja liječenja.
- Dostavljeni dodatni komparativni podatci iz različitih vanjskih kontrolnih skupina, dobiveni iz različitih ispitivanja i populacija, imaju značajna ograničenja povezana s primijenjenom metodologijom (nekonkurentna, retroaktivno odabrana, naknadno definirana). Time se povećava nesigurnost u pogledu pouzdanosti takvih usporedbi, a ne dobivaju se podatci koji potvrđuju djelotvornost.
- I dalje nije poznato može li ekspresija vrlo niske razine skraćenog distrofina koja je uočena nakon liječenja lijekom eteplirsena postati klinička korist za bolesnike. Iako dokazi o proizvodnji skraćenog distrofina mogu ići u prilog mehanizmu djelovanja lijeka, potrebna je uvjerljiva demonstracija dugoročnog funkcionalnog učinka kojom bi se podržala tvrdnja o djelotvornosti lijeka pri predviđenoj indikaciji.
- S obzirom na ograničeni broj bolesnika izloženih lijeku eteplirsena, sigurnosni profil lijeka i dalje nije podrobno karakteriziran.

CHMP je mišljenja da, u skladu s člankom 12. Uredbe (EZ) br. 726/2004, djelotvornost i sigurnost prethodno navedenog lijeka nisu ispravno ili dostatno dokazane.

Stoga je CHMP preporučio odbijanje izdavanja uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka Exondys u promet.