

**Allegato**

**Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto presentati dall'Agenzia europea per i medicinali**

## **Riassunto generale della valutazione scientifica di Exondys dopo il riesame**

- **Questioni relative alla qualità**

La qualità di questo prodotto è considerata accettabile se l'uso è conforme alle condizioni definite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto. Gli aspetti fisico-chimici e biologici attinenti alla prestazione clinica uniforme del prodotto sono stati esaminati e sono controllati in modo soddisfacente. Al momento del parere, non vi sono questioni in sospeso sulla qualità del principio attivo o del medicinale.

- **Questioni relative all'efficacia**

Per la presente richiesta di autorizzazione sono stati forniti dati clinici derivanti da uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase II B, durato 24 settimane (studio 201) e dalla sua estensione in aperto, studio 202, su un totale di 12 pazienti affetti da DMD. L'analisi primaria di questa sperimentazione cardine ha consentito un confronto di 24 settimane di soli 4 pazienti trattati con eteplirsen esposti alla dose proposta di 30 mg/kg/settimana rispetto al placebo (n=4), e altri 4 pazienti esposti a 50 mg/kg/settimana, in cui non è stata osservata alcuna differenza nel test del cammino di 6 minuti (6MWD). Successivamente sono stati effettuati confronti più lunghi (fino a 4 anni) con 12 pazienti affetti da DMD trattati con eteplirsen rispetto a due coorti definite a posteriori, esterne e non concorrenti (dal registro italiano dei pazienti affetti da DMD di Telethon e dal registro del Centro di riferimento per le malattie neuromuscolari di Lovanio) in uno studio di estensione in aperto. Entrambi i gruppi (pazienti trattati con eteplirsen e controlli esterni non trattati) hanno manifestato una riduzione della deambulazione. È stato osservato un peggioramento più marcato nei gruppi di controllo esterni (sia il gruppo di controllo sensibile al salto dell'esone 51 sia quello che comprende i pazienti sensibili al salto di qualsiasi esone) rispetto ai pazienti trattati con eteplirsen. Il distacco tra le curve è evidente nell'anno 3 (anno 3: 144 metri,  $p=0,0055$ ; anno 4: 161 metri,  $p=0,0007$ ). A livello individuale, la variabilità tra i pazienti è evidente e il distacco tra i gruppi non è così chiaro. Per quanto riguarda la perdita di deambulazione, è stata osservata una tendenza favorevole ai pazienti trattati con eteplirsen (2/12 nei pazienti trattati con eteplirsen rispetto a 10/13 nei controlli esterni nell'anno 4), nella North Star Ambulatory Assessment e nella capacità di alzarsi in piedi dalla posizione supina.

I principali limiti dell'insieme di dati derivano dal numero limitato di pazienti per braccio (il che impedisce l'interpretabilità dei risultati dello studio) e dalla durata della fase controllata con placebo (6 mesi). I dati aggiuntivi forniti dalla fase in aperto, un periodo di trattamento di 4 anni, non consentono di trarre conclusioni convincenti su un effetto rilevante di eteplirsen in questa popolazione. Senza un adeguato controllo parallelo non è possibile concludere che i risultati riflettano un cambiamento reale e clinicamente significativo (rallentamento della progressione) nel corso della malattia. Il confronto con la coorte di controllo esterna proveniente da banche dati relative alla storia naturale della malattia presenta carenze metodologiche e i relativi risultati possono essere considerati solo esplorativi o di supporto. Il richiedente ha definito a posteriori diversi controlli esterni che sono stati utilizzati per vari confronti. Utilizzando questa strategia, le potenziali fonti di distorsione compromettono gravemente l'affidabilità dei sottoinsiemi e dei confronti e, di conseguenza, le conclusioni che se ne traggono. Quanto sopra acquisisce una rilevanza ancora maggiore quando i controlli esterni vengono selezionati retrospettivamente. In generale, questa strategia aumenta l'incertezza sui risultati piuttosto che fornire confronti rassicuranti.

Nel corso della valutazione iniziale del CHMP, sono stati condotti altri tre studi clinici, al fine di acquisire dati supplementari a sostegno della richiesta di autorizzazione. Per uno di essi si è resa disponibile un'analisi intermedia, il PROMОВI (studio 301), uno studio multicentrico in aperto, eseguito su pazienti affetti da DMD geneticamente confermata con eliminazioni dell'esone, sensibili al salto dell'esone 51. Il confronto è stato effettuato con un braccio di controllo non trattato di pazienti affetti da DMD, sensibili al

salto di un esone diverso dall'esone 51. Non sono state osservate differenze significative negli endpoint clinici tra i pazienti trattati con eteplirsen e quelli non trattati. È riconosciuto il limite derivante dal numero ridotto di pazienti, ma il fatto che sia una conseguenza del numero ridotto di pazienti non riduce l'incertezza relativa ai risultati osservati. Come precedentemente indicato, anche altri confronti a posteriori con altri controlli esterni presentano dei limiti. È stato condotto un confronto con una diversa coorte esterna e non concorrente (pazienti affetti da DMD ai quali veniva somministrato placebo provenienti dalla sperimentazione cardine di un altro medicinale) sia per l'intera popolazione sia per i pazienti con DMD che camminano tra 300 e 450 m, e sono state individuate carenze analoghe per quanto riguarda i gruppi di confronto.

Per quanto riguarda la dimostrazione della validità farmacodinamica, in alcuni pazienti è stato osservato un modesto aumento della produzione di distrofina (tronca), mentre in alcuni di essi non è stata rilevata alcuna produzione. Poiché la quantità minima di espressione di distrofina tronca necessaria per ottenere un beneficio clinicamente rilevante rimane sconosciuta, il valore di questi dati è principalmente quello di servire da supporto al meccanismo d'azione proposto per il prodotto.

Il richiedente ha chiesto un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata motivata dall'affermazione che la richiesta di autorizzazione soddisfa tutti i requisiti di cui al regolamento (CE) n. 507/2006. Tuttavia, il CHMP ha concluso che il medicinale non ha soddisfatto tutti i criteri di cui all'articolo 4, paragrafo 1, del regolamento in quanto il rapporto rischi/benefici esistente non poteva essere considerato positivo sulla scorta dei dati disponibili presentati.

- **Questioni relative alla sicurezza**

La valutazione del profilo di sicurezza di eteplirsen è stata ostacolata dai limiti della banca dati sulla sicurezza. Gli unici dati comparativi provengono dallo studio 201 (n=12) in cui 4 soggetti sono stati randomizzati a 30 mg/kg, 4 a 50 mg/kg e 4 a placebo per 24 settimane. Sono disponibili dati dallo studio di estensione 202 in cui solo 6 pazienti sono stati trattati con eteplirsen 30 mg/kg e 6 pazienti con eteplirsen 50 mg/kg per altri 3 anni circa. Tale insieme di dati, ridotto e acquisito in modo non comparativo, rende impossibile la valutazione della sicurezza a lungo termine. Pertanto, i dati di sicurezza devono essere interpretati con cautela, precludendo qualsiasi conclusione definitiva sul profilo di sicurezza del prodotto.

Tutti i pazienti (100 %) coinvolti nella sperimentazione cardine e circa il 50 % di tutti i pazienti trattati con qualsiasi dose di eteplirsen hanno riportato eventi avversi, principalmente ipokaliemia, dermatite da contatto, dolore orofaringeo, dolore procedurale, vomito, disturbo dell'equilibrio e tosse. Il confronto con pazienti non trattati risulta arduo, dato che solo a 4 pazienti è stato somministrato placebo per 24 settimane.

Per la valutazione della sicurezza a lungo termine, i dati sulla sicurezza sono disponibili solo per un gruppo ridotto di pazienti (6 trattati con eteplirsen 30 mg/kg e 6 con eteplirsen 50 mg/kg). La mancanza di un braccio controllato con placebo impedisce di trarre qualsiasi conclusione. In un paziente trattato con eteplirsen 30 mg/kg è stato individuato un evento di miocardite con una manifestazione atipica.

Per quanto riguarda i risultati di laboratorio, il timore principale è rappresentato dalla proteinuria, già osservata in studi preclinici. Inoltre, sono stati identificati altri risultati già osservati per altri oligonucleotidi antisenso, come l'innalzamento delle transaminasi.

In conclusione, il profilo di sicurezza di eteplirsen non è stato dettagliatamente descritto. Il limite delle dimensioni della banca dati non consente l'identificazione di eventi avversi frequenti ( $\geq 10\%$ ) e la mancanza di un braccio placebo comparatore rende impossibile distinguere tra eventi avversi correlati alla malattia o all'età della popolazione e quelli correlati al farmaco.

- **Motivi del rifiuto**

Considerato che

Il CHMP ha ritenuto che con i dati attualmente disponibili non sia possibile concludere che il rapporto rischi/benefici di eteplirsen è positivo nei pazienti affetti da DMD con mutazioni sensibili al salto dell'esone 51, in quanto:

- resta ancora da dimostrare l'efficacia di eteplirsen. Non esistono dati comparativi per i pazienti che hanno ricevuto placebo oltre 24 settimane e i dati disponibili per i pazienti in trattamento sono ricavati solo da un numero limitato di pazienti (n=12). Non vi era differenza nel test 6MWD tra eteplirsen e placebo durante questo periodo di trattamento di 24 settimane;
- i dati comparativi aggiuntivi forniti da una serie di controlli esterni, provenienti da studi e popolazioni diversi, risentono di notevoli limiti legati alla natura della metodologia utilizzata (non concorrente, selezionata retrospettivamente, definita a posteriori). Quanto sopra aumenta l'incertezza sull'affidabilità di tali confronti piuttosto che fornire dati di conferma dell'efficacia;
- non è ancora noto se l'espressione della quantità molto bassa di distrofina tronca osservata dopo il trattamento con eteplirsen possa tradursi in un beneficio clinico per i pazienti. Sebbene la prova della produzione di distrofina tronca possa avvalorare il meccanismo d'azione del prodotto, è necessaria una dimostrazione convincente dell'effetto funzionale prolungato a sostegno della rivendicazione di efficacia del medicinale nell'indicazione prevista;
- a causa del numero limitato di pazienti esposti a eteplirsen, il profilo di sicurezza era e rimane poco dettagliato.

Il CHMP è del parere che, ai sensi dell'articolo 12 del regolamento (CE) n. 726/2004, l'efficacia e la sicurezza del suddetto medicinale non siano state adeguatamente o sufficientemente dimostrate.

Pertanto, il CHMP ha raccomandato il rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per Exondys.