

## **Bijlage**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de weigering, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau**

## **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Exondys na herbeoordeling**

- **Kwesties op het gebied van kwaliteit**

De kwaliteit van dit middel wordt aanvaardbaar geacht wanneer het wordt gebruikt overeenkomstig de in de samenvatting van de productkenmerken gestelde voorwaarden. De fysisch-chemische en biologische aspecten die relevant zijn voor een onveranderlijke klinische werking van het middel, zijn onderzocht en worden afdoende beheerst. Op het moment dat het advies wordt uitgebracht, bestaan er geen onopgeloste problemen met betrekking tot de kwaliteit van de werkzame stof of het geneesmiddel.

- **Kwesties op het gebied van werkzaamheid**

Voor deze aanvraag werden klinische gegevens overgelegd van een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase-IIb-onderzoek gedurende 24 weken (onderzoek 201) en open-label verlengingsonderzoek 202 waarbij 12 DMD-patiënten betrokken waren. De primaire analyse van dit hoofdonderzoek leverde een vergelijking na 24 weken op van slechts vier patiënten die werden blootgesteld aan de voorgestelde dosis van 30mg/kg/week eteplirsen ten opzichte van placebo (n=4), en daarnaast vier patiënten die 50 mg/kg/week kregen toegediend, waarbij geen verschil werd waargenomen in de looptest van zes minuten. Vervolgens werden in een open-label verlengingsonderzoek langere vergelijkingen (van maximaal vier jaar) gemaakt tussen 12 DMD-patiënten die eteplirsen gebruikten en twee post hoc gedefinieerde, externe en niet-gelijktijdige cohorten (Italian Telethon DMD Registry en Leuven Neuromuscular Reference Center Registry). In beide groepen (met eteplirsen behandelde patiënten en onbehandelde externe controles) trad een vermindering van de loopfunctie op. In de externe controlegroepen (zowel de controlegroep die zich leent voor het skippen van exon 51 als de controlegroep met patiënten die zich lenen voor het skippen van een willekeurig exon) werd een meer uitgesproken verslechtering waargenomen dan in de eteplirsen-groep. De curves lopen duidelijk uiteen in jaar 3 (jaar 3 - 144 meter,  $p=0,0055$ ; jaar 4 - 161 meter,  $p=0,0007$ ). Op individueel niveau is de variabiliteit tussen patiënten duidelijk en de scheiding tussen de groepen niet zo duidelijk. Met betrekking tot verlies van de loopfunctie werd een trend ten gunste van de eteplirsen-groep waargenomen (2/12 in de eteplirsen-groep ten opzichte van 10/13 in de externe controles in jaar 4), North Star Ambulatory Assessment en het vermogen om op te staan vanuit rugligging.

De voornaamste beperkingen in de dataset vloeien voort uit het beperkte aantal patiënten per arm (wat de interpreteerbaarheid van de onderzoeksresultaten belemmert) en de duur van de placebogecontroleerde fase (6 maanden). Op basis van de aanvullende gegevens uit de open-label fase, een behandelperiode van vier jaar, kunnen geen overtuigende conclusies worden getrokken over een relevant effect van eteplirsen in deze populatie. Zonder passende gelijktijdige controle kan niet worden geconcludeerd dat de resultaten wijzen op een echte en klinisch betekenisvolle verandering (vertraging van de progressie) in de loop van de aandoening. De vergelijking met een externe controlecohort uit databases met informatie over het natuurlijk beloop vertoont methodologische tekortkomingen en de resultaten ervan kunnen slechts als verkennend of ondersteunend worden beschouwd. De aanvrager heeft achteraf verscheidene externe controles gedefinieerd die voor verschillende vergelijkingen werden gebruikt. De potentiële bronnen van vertekening bij toepassing van deze strategie zijn van grote invloed op de betrouwbaarheid van de subsets en de vergelijkingen, en de daarop gebaseerde conclusies. Dit gegeven is te meer relevant wanneer de externe controles retrospectief worden geselecteerd. Over het algemeen leidt deze strategie tot grotere onzekerheid over de resultaten en niet tot geruststellende vergelijkingen.

Tijdens de eerste beoordeling door het CHMP werden drie aanvullende klinische onderzoeken uitgevoerd om aanvullende gegevens te verkrijgen ter ondersteuning van de aanvraag. Voor één ervan kwam een tussentijdse analyse beschikbaar, PROMOVI (onderzoek 301), een open-label, multicentrisch onderzoek

uitgevoerd bij DMD-patiënten met genetisch bevestigde DMD met exon-verwijderingen die zich lenen voor het skippen van exon 51. Vergelijking vond plaats met een niet-behandelde controlegroep van DMD-patiënten die zich lenen voor het skippen van een willekeurig exon (met uitzondering van exon 51). Er waren geen significante verschillen in klinische eindpunten tussen patiënten die met eteplirsen werden behandeld en niet-behandelde patiënten. De beperking die voortvloeit uit de kleine aantallen wordt erkend. Dat de beperking een gevolg is van het kleine aantal patiënten doet echter niets af aan de onzekerheid met betrekking tot de waargenomen resultaten. Aanvullende post-hocvergelijkingen met andere externe controles brengen ook beperkingen met zich mee, zoals eerder aangegeven. Er werd een vergelijking met een andere externe en niet-gelijktijdige cohort overgelegd (DMD-patiënten uit het hoofdonderzoek naar een ander geneesmiddel die placebo kregen toegediend), zowel voor de hele populatie als voor de groep met alleen DMD-patiënten die tussen 300 en 450 meter konden lopen, en daarbij werden met betrekking tot de vergelijkingsgroepen vergelijkbare tekortkomingen vastgesteld.

Met betrekking tot het farmacodynamische bewijs van concept werd bij sommige patiënten een bescheiden stijging van de aanmaak van (verkorte) dystrofine waargenomen, terwijl bij een aantal van hen geen aanmaak werd gedetecteerd. Aangezien de minimumhoeveelheid verkorte dystrofine-expressie die nodig is om een klinisch relevant voordeel te bereiken onbekend blijft, dienen deze gegevens vooral ter ondersteuning van het voorgestelde werkingsmechanisme van het middel.

De aanvrager verzocht een voorwaardelijke handelsvergunning op basis van zijn claim dat de aanvraag voldoet aan alle eisen van Verordening (EG) nr. 507/2006. Het CHMP concludeerde echter dat het geneesmiddel niet voldeed aan alle criteria zoals vermeld in artikel 4, lid 1, van de verordening, aangezien de huidige baten-risicoverhouding op basis van de beschikbare, ingediende gegevens niet als positief kon worden beschouwd.

- **Kwesties op het gebied van veiligheid**

De beoordeling van het veiligheidsprofiel van eteplirsen werd belemmerd door de beperkingen van de veiligheidsdatabase. De enige vergelijkende gegevens zijn afkomstig van onderzoek 201 (n=12) waarin gedurende 24 weken willekeurig vier proefpersonen 30 mg/kg, vier 50 mg/kg en vier placebo ontvingen. Er zijn gegevens beschikbaar van verlengingsonderzoek 202 waarin gedurende nog eens een drietal jaren slechts zes patiënten werden behandeld met eteplirsen 30 mg/kg en zes met eteplirsen 50 mg/kg. Als gevolg van deze kleine en op een niet-vergelijkende manier verkregen dataset is het onmogelijk de veiligheid van het geneesmiddel op lange termijn te beoordelen. Daarom moeten de veiligheidsgegevens met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en kunnen geen harde conclusies over het veiligheidsprofiel van het middel worden getrokken.

Alle patiënten (100%) die bij het hoofdonderzoek betrokken waren en ongeveer 50% van alle patiënten die met verschillende doses eteplirsen werden behandeld, meldden bijwerkingen, vooral hypokaliëmie, contactdermatitis, pijn in de mond en de keel, procedure-gerelateerde pijn, braken, evenwichtsstoornis en hoest. Het is lastig om een vergelijking te maken met onbehandelde patiënten omdat slechts vier patiënten gedurende 24 weken placebo toegediend kregen.

Voor de beoordeling van de veiligheid op lange termijn zijn alleen gegevens beschikbaar van een kleine groep patiënten (zes die eteplirsen 30 mg/kg en zes die eteplirsen 50 mg/kg gebruikten). Door het ontbreken van een placebogecontroleerde arm kunnen geen conclusies worden getrokken. Bij één patiënt die eteplirsen 30 mg/kg gebruikte, werd een atypische verschijningsvorm van myocarditis vastgesteld.

Wat betreft de laboratoriumbevindingen is het grootste punt van zorg proteïnurie. Deze aandoening werd reeds in niet-klinische onderzoeken waargenomen. Er werden ook andere bevindingen vastgesteld die reeds voor andere antisense oligonucleotiden waren waargenomen, zoals verhoogde transaminasen.

Concluderend wordt gesteld dat het veiligheidsprofiel van eteplirsen niet grondig is gekarakteriseerd. Door de beperkte omvang van de database is het niet mogelijk zeer vaak voorkomende bijwerkingen ( $\geq 10\%$ ) vast te stellen en door het ontbreken van een vergelijkende placebo-arm kan geen onderscheid worden gemaakt tussen bijwerkingen die in verband staan met de ziekte of met de leeftijd van de populatie en bijwerkingen in verband met het geneesmiddel.

- **Redenen voor de weigering**

Overwegende hetgeen volgt:

Het CHMP was van mening dat het met de momenteel beschikbare gegevens niet mogelijk is te concluderen dat de baten-risicoverhouding van eteplirsen positief is bij DMD-patiënten met mutaties die zich lenen voor het skippen van exon 51, aangezien:

- de werkzaamheid van eteplirsen niet is aangetoond. Er zijn geen vergelijkende gegevens met betrekking tot patiënten die langer dan 24 weken placebo gebruikten en de beschikbare gegevens voor behandelde patiënten zijn afgeleid van slechts een beperkt aantal patiënten ( $n=12$ ). Er was tijdens deze 24 weken durende behandelperiode geen verschil in de looptest van 6 minuten tussen eteplirsen en placebo;
- de ingediende aanvullende vergelijkende gegevens afkomstig van diverse externe controles, afgeleid van verschillende onderzoeken en populaties, met belangrijke beperkingen kampen in verband met de gebruikte methodologie (niet-gelijktijdig, retrospectief geselecteerd, achteraf gedefinieerd). Dit leidt tot grotere onzekerheid over de betrouwbaarheid van dergelijke vergelijkingen en niet tot bevestigende gegevens voor de werkzaamheid;
- het onbekend is of expressie van de waargenomen zeer lage hoeveelheid verkorte dystrofine na behandeling met eteplirsen kan worden vertaald in een klinisch voordeel voor patiënten. Het bewijs van de aanmaak van verkorte dystrofine ondersteunt het werkingsmechanisme van het middel mogelijk, maar er moet een overtuigend aanhoudend functioneel effect worden aangetoond ter ondersteuning van de claim dat het geneesmiddel voor de bedoelde indicatie werkzaam is;
- het veiligheidsprofiel niet grondig gekarakteriseerd is vanwege het beperkte aantal patiënten dat aan eteplirsen werd blootgesteld,

is het CHMP van mening dat krachtens artikel 12 van Verordening (EG) nr. 726/2004 de werkzaamheid en veiligheid van het bovengenoemde geneesmiddel niet correct of niet voldoende zijn aangetoond.

Het CHMP heeft daarom geadviseerd geen voorwaardelijke handelsvergunning voor Exondys te verlenen.