

Anexo

Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Resumo da avaliação científica do Exondys após reexame

- **Questões de qualidade**

A qualidade deste medicamento é considerada aceitável quando utilizado de acordo com as condições definidas no RCM proposto. Os aspetos físico-químicos e biológicos pertinentes para o desempenho clínico uniforme do medicamento foram investigados, tendo-se concluído que são controlados de forma satisfatória. No momento da emissão do parecer, não existiam questões pendentes sobre a qualidade do princípio ativo ou do medicamento.

- **Questões de eficácia**

Para este pedido, foram fornecidos dados clínicos de um estudo de fase IIb de 24 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo (estudo 201), e da sua extensão sem ocultação (estudo 202), incluindo um total de 12 doentes com distrofia muscular de Duchenne (DMD). A análise primária deste ensaio principal forneceu uma comparação dos dados de 24 semanas de apenas 4 doentes a receber tratamento com eteplirsen na dose proposta de 30 mg/kg/semana versus placebo (n = 4) e de 4 doentes adicionais expostos a uma dose de 50 mg/kg/semana, nos quais não foi observada qualquer diferença na distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos (6MWD). Foram realizadas posteriormente comparações a mais longo prazo (até 4 anos) em 12 doentes com DMD a receber tratamento com eteplirsen versus duas coortes não-concorrentes, externas e definidas post hoc (registo de DMD da Telethon Itália e registo do Centro de Referência de Doenças Neuromusculares de Lovaina) num estudo de extensão sem ocultação. Os dois grupos (doentes tratados com eteplirsen e doentes de controlos externos, não tratados) apresentaram um declínio na locomoção. Foi observada uma deterioração mais acentuada nos grupos de controlo externos (tanto no grupo de controlo com uma mutação genética suscetível ao skipping do exão 51 como no grupo que incluía doentes com uma mutação genética suscetível ao skipping de qualquer exão) do que nos doentes tratados com eteplirsen. A separação entre curvas é patente no Ano 3 (Ano 3 - 144 metros, $p = 0,0055$; Ano 4 - 161 metros, $p = 0,0007$). A nível individual, a variabilidade entre os doentes é evidente e a separação entre os grupos não é tão clara. Observou-se uma tendência que favorecia os doentes tratados com eteplirsen nos parâmetros de perda de locomoção (2/12 em doentes tratados com eteplirsen vs. 10/13 nos controlos externos no Ano 4), na avaliação da locomoção North Star e na capacidade do doente se levantar a partir da posição de supino.

As principais limitações do conjunto de dados derivam do número limitado de doentes por braço (que dificulta a interpretação dos resultados do estudo) e da duração da fase controlada com placebo (6 meses). Os dados adicionais fornecidos da fase sem ocultação (um período de tratamento de 4 anos) não permitem concluir, de forma convincente, a existência de um efeito relevante do eteplirsen nesta população. Sem um controlo concorrente adequado, não é possível concluir que os resultados refletem uma mudança verdadeira e clinicamente significativa (o abrandamento da progressão) no curso da doença. A comparação com a coorte de controlo externa a partir das bases de dados da história natural apresenta deficiências metodológicas e os seus resultados apenas podem ser considerados como exploratórios ou de apoio. O requerente definiu vários controlos externos post hoc que foram utilizados para comparações diferentes. As potenciais fontes de viés, utilizando esta estratégia, afetam gravemente a fiabilidade dos subconjuntos e das comparações, bem como as respetivas conclusões. Isto é ainda mais relevante quando os controlos externos são selecionados retrospectivamente. Em geral, esta estratégia aumenta a incerteza quanto aos resultados, em vez de fornecer comparações tranquilizadoras.

Durante a avaliação inicial pelo CHMP, foram realizados três estudos clínicos adicionais para fornecer dados adicionais para sustentar o pedido. Foi disponibilizada uma análise intercalar de um deles, o estudo PROMOVI (estudo 301), um estudo multicêntrico, sem ocultação, realizado em doentes com DMD,

confirmada geneticamente, com deleções dos exões suscetível ao skipping do exão 51. A comparação foi efetuada com um grupo de controlo não tratado de doentes com DMD suscetíveis ao skipping de um exão que não o exão 51. Não existiram diferenças significativas nos parâmetros clínicos entre os doentes tratados e não tratados com eteplirsen. Reconhece-se a limitação derivada do pequeno número de doentes, mas este facto não reduz a incerteza relacionada com os resultados observados. Conforme referido anteriormente, as comparações post hoc adicionais com outros controlos externos também têm as suas limitações. Foi fornecida uma comparação com uma coorte externa e não-concorrente diferente (doentes com DMD no grupo de placebo do ensaio principal de outro medicamento) tanto para a população total como para a população restringida aos doentes com DMD que eram capazes de percorrer uma distância entre 300 e 450 m, tendo-se identificado deficiências semelhantes relativamente aos grupos de comparação.

Em termos de prova de conceito farmacodinâmica, foi demonstrado um aumento modesto da produção de distrofina (truncada) em alguns doentes, enquanto noutros não se detetou qualquer produção. Dado que a quantidade mínima da expressão de distrofina truncada necessária para obter um benefício clinicamente relevante permanece desconhecida, o valor destes dados é principalmente o de servir como suporte para o mecanismo de ação proposto do medicamento.

O requerente solicitou uma autorização de introdução no mercado condicional com base na alegação de que o seu pedido cumpre todos os requisitos do Regulamento (CE) n.º 507/2006. Contudo, o CHMP concluiu que o medicamento não cumpria todos os critérios estabelecidos no artigo 4.º, n.º 1, do referido regulamento, nomeadamente a atual relação risco-benefício não podia ser considerada positiva com base nos dados disponíveis apresentados.

- **Questões de segurança**

A avaliação do perfil de segurança do eteplirsen foi dificultada pelas limitações da base de dados de segurança. Os únicos dados comparativos provêm do estudo 201 (n = 12), no qual foram aleatorizados 4 doentes para o grupo de 30 mg/kg, 4 doentes para o grupo de 50 mg/kg e 4 doentes para o grupo placebo durante um período de tratamento de 24 semanas. Existem dados disponíveis do estudo de extensão 202, no qual apenas 6 doentes foram tratados com 30 mg/kg de eteplirsen e 6 doentes foram tratados com eteplirsen 50 mg/kg, durante aproximadamente mais 3 anos. Este pequeno conjunto de dados, adquirido de forma não comparativa, torna impossível a avaliação da segurança a longo prazo. Por conseguinte, os dados de segurança devem ser interpretados com precaução, o que impede tirar quaisquer conclusões sólidas sobre o perfil de segurança do medicamento.

Todos os doentes (100 %) incluídos no ensaio principal e cerca de 50 % de todos os doentes tratados com qualquer dose de eteplirsen notificaram AA, principalmente hipocaliemia, dermatite de contacto, dor orofaríngea, dor relacionada com o procedimento, vômitos, perturbações do equilíbrio e tosse. A comparação com os doentes não tratados é difícil, dado que apenas 4 doentes receberam um placebo durante 24 semanas.

Para a avaliação da segurança a longo prazo estão disponíveis dados de segurança apenas para um pequeno número de doentes (6 a receber 30 mg/kg e 6 a receber 50 mg/kg de eteplirsen). A falta de um braço controlado com placebo não permite retirar quaisquer conclusões. Identificou-se um acontecimento de miocardite com uma apresentação atípica num doente do grupo de tratamento de 30 mg/kg de eteplirsen.

Relativamente aos resultados laboratoriais, a principal preocupação é a proteinúria já observada em estudos não clínicos. Foram também identificados outros resultados já observados para outros oligonucleótidos antisense, como a elevação das transaminases.

Em conclusão, o perfil de segurança do eteplirsen não foi completamente caracterizado. O tamanho limitado da base de dados não permite identificar AA frequentes ($\geq 10\%$) e a falta de um braço comparador com placebo não permite estabelecer uma distinção entre os AA relacionados com a doença ou com a idade da população e os AA relacionados com o medicamento.

- **Fundamentos para a recusa**

Considerando o seguinte:

O CHMP considerou que os dados atualmente disponíveis não permitem concluir que a relação benefício-risco do eteplirsen é positiva em doentes com DMD com mutações suscetíveis ao skipping do exão 51, uma vez que:

- a eficácia do eteplirsen não foi demonstrada. Não existem dados comparativos com doentes que receberam placebo durante mais do que 24 semanas e os dados disponíveis relativamente aos doentes tratados derivam apenas de um número limitado de doentes ($n = 12$). Durante este período de tratamento de 24 semanas, não se observou nenhuma diferença na distância percorrida em 6 minutos entre os doentes tratados com o eteplirsen e os que receberam o placebo.
- Os dados comparativos adicionais fornecidos a partir de uma variedade de controlos externos provenientes de estudos e populações diferentes apresentam limitações importantes relacionadas com a natureza da metodologia utilizada (coortes não-concorrentes, selecionadas retrospectivamente, definidas post hoc). Isto aumenta a incerteza quanto à fiabilidade de tais comparações, em vez de fornecer dados confirmatórios quanto à eficácia.
- Desconhece-se se a expressão da quantidade muito baixa de distrofina truncada observada após o tratamento com o eteplirsen se pode traduzir em qualquer benefício clínico para os doentes. Embora a evidência da produção de distrofina truncada possa suportar o mecanismo de ação do medicamento, é necessária uma demonstração convincente do efeito funcional sustentado para fundamentar a alegação de eficácia do medicamento na indicação pretendida.
- Devido ao número limitado de doentes expostos ao eteplirsen, o perfil de segurança não se encontra completamente caracterizado.

O CHMP considera, nos termos do artigo 12.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, que a eficácia e a segurança do medicamento supramencionado não foram demonstradas de forma adequada e suficiente.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a recusa da concessão da autorização de introdução no mercado condicional para Exondys.