

**Anexă**

**Concluzii științifice și motive pentru refuz prezentate de Agenția Europeană pentru  
Medicamente**

## Rezumat general al evaluării științifice pentru Exondys în urma reexaminării

- **Aspecte referitoare la calitate**

Calitatea acestui medicament este considerată acceptabilă în cazul utilizării în conformitate cu condițiile definite în RCP-ul propus. Aspectele fizico-chimice și biologice relevante pentru performanța clinică uniformă a medicamentului au fost investigate și sunt controlate în mod satisfăcător. La momentul avizului nu există probleme nerezolvate privind calitatea substanței active sau a medicamentului.

- **Aspecte referitoare la eficacitate**

Pentru această cerere au fost prezentate date clinice obținute dintr-un studiu de fază IIB, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni (studiul 201), precum și din extensia deschisă a acestuia (studiul 202), obținute în total de la 12 pacienți cu DMD. Analiza primară din acest studiu pivot a comparat cu placebo (n=4), pe parcursul a 24 de săptămâni, doar 4 pacienți tratați cu eteplirsen, expuși la doza propusă de 30 mg/kg/săptămână, și încă 4 pacienți expuși la 50 mg/kg/săptămână, fără să se observe vreo diferență în distanța parcursă pe jos timp de 6 minute. Ulterior au fost realizate comparații pe perioade mai lungi (până la 4 ani), între 12 pacienți cu DMD tratați cu eteplirsen și două cohorte definite post-hoc, externe și neconcomitente (registru DMD al fundației Telethon din Italia și registrul Centrului de referință neuromusculară din Leuven), într-un studiu de extensie deschis. În ambele grupuri (cel al pacienților tratați cu eteplirsen și cel al pacienților netratați din cohortele de control externe) s-a constatat un declin al ambulației. La grupurile de control externe (atât la grupul de control sensibil la saltul peste exonul 51, cât și la cel care a cuprins pacienți sensibili la saltul peste orice exon) s-a observat o deteriorare mai pronunțată decât la pacienții tratați cu eteplirsen. Separarea curbelor este vizibilă în anul 3 (anul 3 – 144 de metri, p=0,0055; anul 4 – 161 de metri, p=0,0007). La nivel individual este evidentă variabilitatea între pacienți, iar separarea între grupuri nu este atât de clară. S-a observat o tendință în favoarea pacienților tratați cu eteplirsen, în ceea ce privește pierderea ambulației (2/12 la pacienții tratați cu eteplirsen față de 10/13 în grupurile de control externe, în anul 4), scorul pe scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment și capacitatea de a se ridica din decubit dorsal.

Principalele limitări ale setului de date provin de la numărul mic de pacienți per braț (care îngreunează interpretarea rezultatelor studiului) și de la durata fazei controlate cu placebo (6 luni). Datele suplimentare obținute în urma fazei deschise, care a constat în tratament cu durata de 4 ani, nu permit formularea unei concluzii certe cu privire la un efect relevant al eteplirsenului la această populație. Fără un grup de control paralel adecvat nu se poate concluziona că rezultatele reflectă o modificare reală și semnificativă din punct de vedere clinic (încetinirea evoluției) a cursului bolii. Compararea cu cohorta de control externă, provenită din baze de date privind cazuri cu antecedente naturale, prezintă deficiențe metodologice, iar rezultatele sale nu pot fi considerate decât exploratorii sau de susținere. Solicitantul a definit post-hoc mai multe grupuri de control externe, care au fost utilizate pentru diverse comparații. Potențialele surse de erori sistematice ca urmare a utilizării acestei strategii afectează puternic siguranța statistică a subseturilor și a comparațiilor, precum și concluziile formulate în baza acestora. Acest lucru este și mai relevant atunci când grupurile de control externe sunt selectate retrospectiv. În general, această strategie sporește incertitudinea cu privire la rezultate, în loc să ofere comparații încurajatoare.

În cursul evaluării CHMP inițiale s-au realizat trei studii clinice suplimentare, menite să aducă date suplimentare în sprijinul cererii. Pentru unul dintre acestea, denumit PROMOVI (studiul 301) – un studiu deschis, multicentric, realizat pe pacienți cu DMD confirmată genetic cu deleții ale exonilor sensibile la saltul peste exonul 51 –, a devenit disponibilă o analiză intermediară. Comparația s-a realizat cu un braț de control care a cuprins pacienți cu DMD netratați, sensibili la saltul peste un alt exon decât exonul 51. Între pacienții tratați cu eteplirsen și pacienții netratați nu au existat diferențe semnificative în privința

criteriilor finale de evaluare clinică. S-a luat în considerare limitarea cauzată de numărul mic de pacienți, dar acest motiv nu reduce gradul de incertitudine asociată cu rezultatele observate. Comparațiile suplimentare realizate post-hoc cu alte grupuri de control externe prezintă, de asemenea, limitări, după cum s-a precizat anterior. A fost prezentată o comparație cu o altă cohortă externă neconcomitentă (pacienți cu DMD tratați cu placebo din studiul pivot pentru un alt medicament), atât pentru întreaga populație, cât și pentru cea restrânsă la pacienții cu DMD care se deplasau pe jos între 300 și 450 m; și aici au fost identificate deficiențe similare în ceea ce privește grupurile comparate.

Din punctul de vedere al farmacodinamicii de confirmare a conceptului, la unii pacienți s-a observat o creștere modestă a producerii de distrofină (trunchiată), dar la mulți dintre ei nu a fost detectată producerea de distrofină. Întrucât nu se știe care este cantitatea minimă de distrofină trunchiată exprimată necesară pentru a obține un beneficiu relevant din punct de vedere clinic, valoarea acestor date constă în principal în susținerea mecanismului de acțiune propus pentru medicament.

Solicitantul a cerut o autorizație de introducere pe piață condiționată, motivând că cererea sa îndeplinește toate cerințele din Regulamentul (CE) nr. 507/2006. Cu toate acestea, CHMP a concluzionat că medicamentul nu îndeplinește toate criteriile prevăzute la articolul 4 alineatul (1) din regulament deoarece, de exemplu, la momentul de față raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat pozitiv pe baza datelor disponibile prezentate.

- **Aspecte legate de siguranță**

Evaluarea profilului de siguranță al eteplirsenului a fost îngreunată de limitările bazei de date privind siguranța. Singurele date comparative provin din studiul 201 (n=12), în care s-au administrat în mod randomizat 30 mg/kg la 4 subiecți, 50 mg/kg la alți patru și placebo altor 4 subiecți, timp de 24 de săptămâni. Sunt disponibile date din studiul de extensie 202, în care au fost tratați doar 6 pacienți cu eteplirsen 30 mg/kg și alți 6 pacienți cu eteplirsen 50 mg/kg, timp de aproximativ încă 3 ani. Un set de date atât de mic și obținut printr-o metodă necomparativă face imposibilă evaluarea siguranței pe termen lung. Prin urmare, datele privind siguranța trebuie interpretate cu prudență, neputându-se formula concluzii ferme privind profilul de siguranță al medicamentului.

Toți pacienții incluși în studiul pivot (100 %) și aproximativ 50 % din totalul pacienților tratați cu eteplirsen în orice doză au raportat evenimente adverse, în special hipokaliemie, dermatită de contact, durere orofaringiană, durere indusă de procedură, vărsături, tulburări de echilibru și tuse. Compararea cu pacienții netratați este dificilă, deoarece doar 4 pacienți au primit placebo timp de 24 de săptămâni.

În ceea ce privește evaluarea siguranței pe termen lung, sunt disponibile date privind siguranța doar pentru un grup mic de pacienți (6 tratați cu eteplirsen 30 mg/kg și 6 cu 50 mg/kg). Lipsa unui braț controlat cu placebo împiedică formularea oricăror concluzii. La un pacient tratat cu eteplirsen 30 mg/kg a fost depistat un eveniment de miocardită cu prezentare atipică.

În ceea ce privește rezultatele analizelor de laborator, principalul motiv de îngrijorare este proteinuria, care a fost observată deja în studiile non-clinice. S-au obținut și rezultate care mai fuseseră observate în cazul altor oligonucleotide antisens, cum ar fi creșterea transaminazelor.

În concluzie, profilul de siguranță al eteplirsenului nu a fost caracterizat complet. Limitarea legată de mărimea bazei de date nu permite depistarea evenimentelor adverse frecvente ( $\geq 10\%$ ), iar lipsa unui braț comparator tratat cu placebo face imposibilă diferențierea între evenimentele adverse asociate bolii sau vârstei populației și cele asociate medicamentului.

- **Motivele refuzului**

Întrucât:

CHMP a considerat că pe baza datelor disponibile în prezent nu se poate concluziona că raportul beneficiu-risc pentru eteplirsen este pozitiv la pacienții cu DMD cu mutații sensibile la saltul peste exonul 51, deoarece:

- eficacitatea eteplirsenului nu a fost demonstrată. Nu există date comparative cu pacienți tratați cu placebo mai mult de 24 de săptămâni, iar datele disponibile pentru pacienții aflați sub tratament provin doar de la un număr mic de pacienți (n=12). Pe parcursul acestei perioade de tratament de 24 de săptămâni nu a existat nicio diferență între eteplirsen și placebo, măsurată ca distanță parcursă pe jos timp de 6 minute.
- Datele comparative suplimentare prezentate, referitoare la diverse grupuri de control externe și provenite din diferite studii și de la populații diferite, suferă de limitări importante legate de natura metodologiei utilizate (neconcomitentă, selectată retrospectiv, definită post-hoc). Acest fapt sporește incertitudinea cu privire la siguranța statistică a unor astfel de comparații, în loc să ofere date de confirmare a eficacității.
- Nu se știe dacă exprimarea cantității foarte mici de distrofină trunchiată observată după tratamentul cu eteplirsen se poate concretiza în vreun beneficiu clinic pentru pacienți. Deși este posibil ca dovada producerii de distrofină trunchiată să susțină mecanismul de acțiune al medicamentului, pentru a susține eficacitatea medicamentului în indicația considerată este necesar să se demonstreze în mod convingător existența unui efect funcțional durabil.
- Din cauza numărului mic de pacienți expuși la eteplirsen, profilul de siguranță nu a fost caracterizat complet.

CHMP consideră că eficacitatea și siguranța medicamentului menționat nu sunt demonstrate în mod adecvat și nici suficient, în conformitate cu articolul 12 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

În consecință, CHMP a recomandat refuzul acordării autorizației de introducere pe piață condiționate pentru Exondys.