

Priloga

**Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev, ki jih je predstavila Evropska agencija
za zdravila**

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Exondys po ponovnem pregledu

- **Vprašanja glede kakovosti**

Kakovost zdravila Exondys je bila ocenjena za sprejemljivo, če se zdravilo uporablja skladno s pogoji, opredeljenimi v predlaganem povzetku glavnih značilnosti zdravila. Proučeni so bili fizikalno-kemični in biološki vidiki, pomembni za enotno klinično učinkovitost zdravila, ki so zadovoljivo nadzorovani. V času izdaje mnenja ni bilo nobenih odprtih vprašanj o kakovosti učinkovine ali zdravila.

- **Vprašanja glede učinkovitosti**

Klinični podatki za to vlogo so bili pridobljeni iz randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane 24-tedenske študije faze IIb (študije 201) in njene odprte podaljšane študije 202 s skupno 12 bolniki z Duchennovo mišično distrofijo (DMD). Primarna analiza tega ključnega preskušanja je omogočila 24-tedensko primerjavo med samo štirimi bolniki, zdravljenimi z eteplirsenom v predlaganem odmerku 30 mg/kg/teden, in bolniki (n = 4), zdravljenimi s placebom, in naknadno še štirimi bolniki, izpostavljenimi odmerku 50 mg/kg/teden, pri katerih pri šestminutnem preizkusu hoje ni bila opažena nobena razlika. Nato so bile v odprti podaljšani študiji opravljene daljše (do štiriletne) primerjave med zdravljenjem 12 bolnikov z DMD, ki so prejeli eteplirsena, in zdravljenjem dveh naknadno opredeljenih, zunanjih in nesočasnih kohort (italijanskega registra bolnikov z DMD fundacije Telethon in registra referenčnega centra za živčno-mišične bolezni v Leuvnu). Prehrojena razdalja se je skrajšala pri obeh skupinah (bolnikih, zdravljenih z eteplirsenom, in nezdravljenih zunanjih kontrolnih skupinah). V zunanjih kontrolnih skupinah (pri kontrolni skupini, dovzetni za preskok eksona 51, in tudi pri skupini z bolniki, dovzetnimi za kakršen koli preskok eksona) je bilo opaženo izrazitejše poslabšanje kot pri bolnikih, zdravljenih z eteplirsenom. Ločitev krivulj je opazna pri tretjem letu (tretje leto – 144 metrov, $p = 0,0055$; četrto leto – 161 metrov, $p = 0,0007$). Variabilnost med bolniki je očitna na ravni posameznikov, ločitev med skupinami pa ni tako jasna. Gibanje v korist bolnikov, zdravljenih z eteplirsenom, je bilo vidno pri krajši prehojeni razdalji (v četrtem letu pri 2 bolnikih od 12, zdravljenih z eteplirsenom, in pri 10 bolnikih od 13 iz zunanjih kontrolnih skupin), oceni gibanja po lestvici North Star in sposobnosti bolnika za dvig iz ležečega položaja.

Glavne omejitve nabora podatkov so povezane z omejenim številom bolnikov v posameznem kraku (kar ovira razlago rezultatov študije) in trajanjem s placebom nadzorovane faze (šest mesecev). Dodatni podatki iz odprte faze, štiriletnega obdobja zdravljenja, ne omogočajo prepričljivega sklepa o zadevnem učinku eteplirsena pri tej populaciji. Brez ustrezne sočasne kontrole ni mogoče skleniti, da izidi izražajo pravo in klinično pomembno spremembo (upočasnitev napredovanja) med potekom bolezni. Primerjava z zunanjo kontrolno kohorto iz podatkovnih zbirk naravnega poteka ima metodološke pomanjkljivosti, njeni izidi pa se lahko štejejo samo kot raziskovalni ali podporni. Predlagatelj je naknadno opredelil več zunanjih kontrolnih skupin, ki jih je uporabil za različne primerjave. Možni viri pristranskosti pri tej strategiji resno vplivajo na zanesljivost podskupin in primerjav ter na oblikovane sklepe. To je še pomembnejše pri retrospektivni izbiri zunanjih kontrolnih skupin. Ta strategija na splošno povečuje negotovost glede rezultatov in ne omogoča zanesljivih primerjav.

Med prvotnim ocenjevanjem odbora CHMP so potekale tri dodatne klinične študije, da bi vlogo podprli z dodatnimi podatki. Pri eni izmed njih – odprti, multicentrični študiji PROMOVI (študija 301), ki je bila izvedena z bolniki z genetsko potrjeno DMD z delecijami eksonov, dovzetnimi za preskok eksona 51 –, je bila predložena vmesna analiza. Primerjava je bila opravljena z nezdravljenim kontrolnim krakom bolnikov z DMD, dovzetnih za preskok eksona, ki ni ekson 51. Med bolniki, zdravljenimi z eteplirsenom, in nezdravljenimi bolniki ni bilo razlike v kliničnih opazovanih dogodkih. Čeprav je bila upoštevana omejitev zaradi majhnega števila vključenih bolnikov, se zaradi dejstva, da gre za majhno število bolnikov, nezanesljivost opazovanih izidov ne zmanjša. Kot omenjeno, dodatno omejitev pomenijo tudi naknadne

primerjave z drugimi zunanjimi kontrolnimi skupinami. Za celotno populacijo in populacijo bolnikov z DMD, ki lahko prehodijo od 300 do 450 m, je bila predložena primerjava z različno zunanjo in nesočasno kohorto (bolniki z DMD, zdravljeni s placebom, iz ključnega preskušanja drugega zdravila), tam pa so bile ugotovljene podobne pomanjkljivosti glede primerjalnih skupin.

Z vidika farmakodinamične potrditve zasnove je bilo pri nekaterih bolnikih dokazano manjše povečanje tvorbe (skrajšanega) distrofina, pri številnih pa tvorba ni bila zaznana. Ker najmanjša količina zaznanega izražanja skrajšanega distrofina, potrebnega za doseg klinično pomembne koristi, ostaja neznan, so ti podatki pomembni predvsem zato, ker podpirajo predlagani mehanizem delovanja zdravila.

Predlagatelj je predložil vlogo za pridobitev pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom in to utemeljil s trditvijo, da predložena vloga izpolnjuje vse zahteve iz Uredbe (ES) št. 507/2006. Odbor CHMP pa je sklenil, da zdravilo ne izpolnjuje vseh meril iz člena 4(1) navedene uredbe, kot na primer, da na podlagi razpoložljivih in predloženih podatkov trenutnega razmerja med tveganji in koristmi ni mogoče šteti za pozitivnega.

- **Vprašanja glede varnosti**

Oceno varnostnega profila eteplirsena so ovirale omejitve zbirke podatkov o varnosti. Edini primerjalni podatki izhajajo iz študije 201 (n = 12), pri kateri so bili 24 tednov štirje bolniki randomizirani na 30 mg/kg, štirje na 50 mg/kg in štirje na placebo. Na voljo so podatki iz podaljšane študije 202, v kateri so približno tri dodatna leta samo šest bolnikov zdravili s 30 mg/kg eteplirsena in šest bolnikov s 50 mg/kg eteplirsena. Ta manjši nabor podatkov, pridobljen na neprimerjalni način, onemogoča oceno dolgoročne varnosti. Podatke o varnosti je zato treba razlagati previdno in brez sprejemanja dokončnih sklepov o varnostnem profilu zdravila.

O neželenih učinkih, predvsem hipokaliemiji, kontaktnem dermatitisu, orofaringealni bolečini, bolečini pri posegu, bruhanju, motnjah ravnotežja in kašlju, so poročali vsi (100 %) bolniki, vključeni v ključno preskušanje, in približno 50 % vseh bolnikov, zdravljenih s katerim koli odmerkom eteplirsena. Primerjavo z nezdravljenimi bolniki je težko narediti, saj so bili 24 tednov s placebom zdravljeni le štirje bolniki.

Varnostni podatki za oceno dolgoročne varnosti so na voljo samo za majhno podskupino bolnikov (šest bolnikov, zdravljenih s 30 mg/kg eteplirsena, in šest bolnikov, zdravljenih s 50 mg/kg eteplirsena). Ker kontrolnega kraka s placebom zdravljenih bolnikov ni bilo, ni mogoče oblikovati nobenega sklepa. Pri enem bolniku, zdravljenem s 30 mg/kg eteplirsena, je bila prepoznana ena epizoda miokarditisa z atipično klinično sliko.

Kar zadeva laboratorijske izvide, vzbuja največjo zaskrbljenost proteinurija, ki je bila opažena že v predkliničnih študijah. Ugotovljene so bile tudi druge nepravilnosti, ki so bile opažene tudi pri drugih protismiselnih oligonukleotidih, npr. zvišanje ravni transaminaz.

Zaključiti je mogoče, da varnostni profil eteplirsena ni popolnoma določen. Zaradi omejene velikosti podatkovnih zbirk ni mogoče prepoznati pogostih neželenih učinkov ($\geq 10\%$), pomanjkanje primerjalnega kraka s placebom zdravljenih bolnikov pa onemogoča razlikovanje med neželenimi učinki, povezanimi z boleznijo ali starostjo populacije, in tistimi, ki so povezani z zdravilom.

- **Podlaga za zavrnitev**

Ob upoštevanju naslednjega:

Odbor CHMP je menil, da na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče zaključiti, da je razmerje med koristmi in tveganji eteplirsena pri bolnikih z DMD z mutacijami, odzivnimi na preskok eksona 51, pozitivno, saj:

- učinkovitost eteplirsena še vedno ni dokazana. Primerjalni podatki za bolnike, ki so bili zdravljeni s placebom dlje kot 24 tednov, niso na voljo, za zdravljene bolnike pa so podatki na voljo samo za omejeno število bolnikov (n = 12). Pri šestminutnem preizkusu hoje v 24-tedenskem obdobju zdravljenja ni bilo razlike med eteplirsenom in placebom;
- predloženi dodatni primerjalni podatki iz različnih zunanjih kontrolnih skupin, pridobljeni v različnih študijah in pri različnih populacijah, so pomembno omejeni, kar zadeva vrsto uporabljenih metod (nesočasne, izbrane retrospektivno, določene naknadno). Tovrstni podatki povečujejo dvom o zanesljivosti primerjav in ne potrjujejo njihove učinkovitosti;
- še vedno ni pojasnjeno, ali se lahko izražanje opažene zelo majhne količine skrajšanega distrofina po zdravljenju z eteplirsenom izrazi v klinični koristi za bolnike. Čeprav bi lahko dokaz tvorbe skrajšanega distrofina podprl mehanizem delovanja zdravila, je treba za podprtje trditve o učinkovitosti zdravila pri izbrani indikaciji prepričljivo dokazati njegov dolgotrajni funkcionalni učinek;
- zaradi omejenega števila eteplirsenu izpostavljenih bolnikov varnostni profil še vedno ni popolnoma določen.

Odbor CHMP zato meni, da v skladu s členom 12 Uredbe (ES) št. 726/2004 učinkovitost in varnost zgoraj navedenega zdravila nista bili ustrezno ali zadovoljivo dokazani.

Odbor CHMP je zato priporočil zavrnitev vloge za pridobitev pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom Exondys.