

Annexe

Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

Résumé général de l'évaluation scientifique d'Exondys après réexamen

- **Problèmes de qualité**

La qualité de ce produit est considérée comme acceptable lorsqu'il est utilisé conformément aux conditions définies dans le résumé des caractéristiques du produit proposé. Les aspects physico-chimiques et biologiques importants pour les performances cliniques uniformes du produit ont fait l'objet d'investigations et sont contrôlés de façon satisfaisante. Au moment de l'émission de l'avis, aucun problème de qualité ne subsiste en ce qui concerne le principe actif ou le médicament.

- **Questions relatives à l'efficacité**

Dans le cadre de cette demande, des données cliniques provenaient d'une étude de 24 semaines de phase IIb, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude 201) et de l'étude d'extension en ouvert liée (étude 202) portant sur un total de 12 patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). L'analyse principale de cet essai pivot a apporté une comparaison effectuée sur 24 semaines auprès de seulement quatre patients recevant soit de l'eteplirsén à la dose proposée de 30 mg/kg/semaine, soit un placebo ($n = 4$), ainsi qu'auprès de quatre patients recevant une dose de 50 mg/kg/semaine, dans le cadre de laquelle aucune différence n'a été observée lors du test de marche de 6 minutes (TDM6). Des comparaisons à plus long terme (pouvant s'étendre sur une durée maximale de quatre ans) ont été réalisées par la suite entre 12 patients atteints de DMD sous eteplirsén et deux cohortes définies post hoc, externes et non concurrentes (registre des patients atteints de DMD du Téléthron italien et registre du centre de référence neuromusculaires de Louvain) dans une étude d'extension en ouvert. Les deux groupes (patients traités par de l'eteplirsén et témoins externes non traités) ont vu leur fonction ambulatoire décliner. Cette détérioration était plus prononcée chez les groupes de témoins externes (le groupe témoin se prêtant au saut de l'exon 51 et le groupe témoin se prêtant à un saut d'exon quel qu'il soit) que chez les patients traités par de l'eteplirsén. La séparation entre les courbes est apparente à la troisième année (année 3 - 144 mètres, $p = 0,0055$; année 4 - 161 mètres, $p = 0,0007$). Au niveau individuel, la variabilité entre les patients est évidente et la séparation entre les groupes n'est pas si claire. Une tendance en faveur des patients traités par l'eteplirsén a été observée en ce qui concerne la perte de fonction ambulatoire (2 patients traités par l'eteplirsén sur 12 contre 10 personnes sur 13 parmi les témoins externes à la quatrième année), l'évaluation ambulatoire North Star et la capacité du patient à se lever lorsqu'il est en décubitus dorsal.

Les principales limites de l'ensemble de données découlent du nombre limité de patients inclus dans chaque bras (qui entrave l'interprétation des résultats de l'étude) et de la durée de la phase contrôlée contre placebo (6 mois). Les données supplémentaires provenant de la phase en ouvert de quatre ans de traitement, ne permettent pas de conclure de manière convaincante que l'eteplirsén présente un effet pertinent sur cette population. Sans témoin concomitant approprié, il n'est pas possible de conclure que les résultats reflètent un changement réel et cliniquement significatif (ralentissant la progression) dans la maladie. La comparaison avec la cohorte de témoins externes provenant de bases de données sur l'histoire naturelle présente des lacunes méthodologiques, et ses résultats ne peuvent être considérés que comme préliminaires ou complémentaires. Le demandeur a défini post hoc plusieurs témoins externes qui ont été utilisés pour effectuer différentes comparaisons. En adoptant cette stratégie, les sources potentielles de biais portent gravement atteinte à la fiabilité des sous-ensembles et des comparaisons, ainsi qu'aux conclusions qui en sont tirées. Cela est d'autant plus pertinent lorsque les témoins externes sont sélectionnés rétrospectivement. En général, cette stratégie accentue l'incertitude quant aux résultats au lieu d'apporter des comparaisons rassurantes.

Au moment de l'évaluation initiale par le CHMP, trois études cliniques supplémentaires étaient en cours de réalisation afin de fournir des données supplémentaires visant à appuyer la demande. L'analyse

intermédiaire est devenue disponible pour l'une d'entre elles, à savoir l'étude PROMOVI (étude 301), une étude multicentrique en ouvert menée auprès de patients atteints d'une DMD confirmée génétiquement dont les délétions d'exons se prêtent au saut de l'exon 51. La comparaison a été effectuée avec un bras témoin non traité de patients atteints d'une DMD se prêtant à un saut d'exon autre que l'exon 51. Aucune différence significative des critères d'évaluation cliniques entre les patients traités par l'eteplirsén et les patients non traités n'a été observée. Les limites dues au faible nombre de patients sont reconnues, mais cela ne réduit pas l'incertitude vis-à-vis des résultats observés. Des comparaisons post hoc supplémentaires avec d'autres témoins externes présentent également des limites, comme mentionné précédemment. Une comparaison avec une autre cohorte externe non concurrente (patients atteints de DMD sous placebo issus d'une étude pivot d'un autre médicament), pour l'ensemble de la population et la population qui se limite aux patients atteints de DMD capables de marcher sur une distance de 300 à 400 mètres a été fournie, et des lacunes similaires ont été constatées en ce qui concerne les groupes de comparaison.

En termes de preuve de concept pharmacodynamique, une hausse modeste de la production de dystrophine (tronquée) a été démontrée chez certains patients, tandis que, chez un certain nombre de patients, aucune production n'a été décelée. Le niveau minimal d'expression de la dystrophine tronquée nécessaire pour atteindre un bénéfice important sur le plan clinique reste inconnu, or cette information vise principalement à appuyer la proposition de mécanisme d'action du produit.

Le demandeur a demandé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle sur la base de son affirmation selon laquelle la demande satisfait à l'ensemble des exigences figurant dans le règlement (CE) n° 507/2006. Néanmoins, le CHMP a conclu que le médicament ne satisfaisait pas à tous les critères énoncés à l'article 4, paragraphe 1, du règlement, par exemple, le rapport bénéfice/risque actuel ne pouvait pas être jugé favorable sur la base des données disponibles soumises.

- **Questions relatives à la sécurité**

L'évaluation du profil de sécurité de l'eteplirsén a été rendue difficile en raison des limitations de la base de données de sécurité. Les seules données comparatives sont issues de l'étude 201 (n = 12), dans laquelle quatre sujets ont été randomisés à une dose de 30 mg/kg, quatre sujets à une dose de 50 mg/kg et quatre sujets étaient sous placebo pendant 24 semaines. Des données provenant de l'étude d'extension 202, dans laquelle seulement six patients ont reçu 30 mg/kg d'eteplirsén et six patients ont reçu 50 mg/kg d'eteplirsén pendant approximativement trois années supplémentaires, sont disponibles. Ce petit ensemble de données, acquis de manière non comparative, rend impossible l'évaluation de la sécurité à long terme. Par conséquent, les données de sécurité doivent être interprétées avec prudence, ce qui empêche de tirer des conclusions définitives sur le profil de sécurité du produit.

Tous les patients (100 %) inclus dans l'étude pivot et environ 50 % de l'ensemble des patients traités par l'eteplirsén, toutes doses confondues, ont signalé des EI, principalement les suivants: hypokaliémie, dermatite de contact, douleur oropharyngée, douleur interventionnelle, vomissements, trouble de l'équilibre et toux. Il est difficile de procéder à une comparaison avec les patients non traités, car seulement 4 patients ont été placés sous placebo pendant 24 semaines.

En ce qui concerne l'évaluation de la sécurité à long terme, des données de sécurité ne sont disponibles que pour un nombre restreint de patients (six sous 30 mg/kg et six sous 50 mg/kg d'eteplirsén). Il est impossible de tirer des conclusions du fait de l'absence de bras contrôlé contre placebo. Un cas de myocardite atypique a été observé chez un patient recevant 30 mg/kg d'eteplirsén.

En ce qui concerne les résultats de laboratoire, la principale préoccupation concerne la protéinurie, qui a déjà été observée dans des études non cliniques. D'autres résultats déjà observés pour d'autres oligonucléotides antisens, tels qu'une augmentation des transaminases, ont également été recensés.

En conclusion, le profil de sécurité de l'eteplirsén n'a pas été dûment caractérisé. La limitation liée à la taille de la base de données ne permet pas le recensement des EI fréquents ($\geq 10\%$) et l'absence de bras placebo de comparaison rend impossible de faire la distinction entre les EI liés à la maladie ou à l'âge de la population et ceux liés au médicament.

- **Motifs du refus**

Considérant que :

Le CHMP a estimé que les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure que le rapport bénéfice/risque de l'eteplirsén est favorable chez les patients atteints d'une DMD dont les mutations se prêtent au saut de l'exon 51, étant donné que :

- L'efficacité de l'eteplirsén n'a pas encore été démontrée. Aucune donnée comparative n'est disponible pour les patients sous placebo au-delà de 24 semaines, et les données disponibles pour les patients sous traitement ne concernent qu'un nombre limité de patients ($n = 12$). Lors du test de marche de 6 minutes, aucune différence n'a été constatée entre l'eteplirsén et le placebo pendant cette période de 24 semaines de traitement.
- Les données comparatives supplémentaires issues de différents témoins externes, provenant de différentes études et populations, sont soumises à d'importantes limitations liées à la nature de la méthodologie utilisée (cohortes non concurrentes, sélectionnées rétrospectivement, définies post hoc). Cela accentue l'incertitude relative à la fiabilité de ce genre de comparaisons au lieu d'apporter des données confirmant l'efficacité du produit.
- Le fait qu'une quantité très faible de dystrophine tronquée observée après le traitement par l'eteplirsén puisse se traduire en bénéfice clinique pour les patients reste à établir. Bien que les éléments prouvant la production de dystrophine tronquée puissent soutenir le mécanisme d'action du produit, une démonstration convaincante d'un effet fonctionnel durable est nécessaire pour appuyer l'affirmation relative à l'efficacité du médicament dans l'indication prévue.
- En raison du nombre limité de patients exposés à l'eteplirsén, le profil de sécurité n'a toujours pas été dûment caractérisé.

Le CHMP estime, en application de l'article 12 du règlement (CE) n° 726/2004, que l'efficacité et la sécurité du médicament susmentionné n'ont pas été démontrées de façon appropriée ou suffisante.

Par conséquent, le CHMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché pour Exondys.