



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 septembre 2018  
EMA/621972/2018  
EMA/H/C/004355

## Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Exondys (étéplirsén)

### Résultats du réexamen

Le 31 mai 2018, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif et a recommandé le refus de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Exondys, un médicament destiné au traitement de la myopathie de Duchenne. La société ayant demandé l'autorisation, AVI Biopharma International Ltd, a sollicité un réexamen de l'avis du CHMP le 1<sup>er</sup> juin 2018.

Après avoir analysé les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé son avis et a confirmé, le 20 septembre 2018, le refus de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.

### Qu'est-ce qu'Exondys?

Exondys est un médicament qui contient le principe actif étéplirsén. Il devait être disponible sous la forme d'une solution concentrée à diluer pour perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine.

### Dans quel cas Exondys devait-il être utilisé?

Exondys devait être utilisé dans le traitement de la myopathie de Duchenne chez les patients âgés d'au moins 4 ans porteurs d'une mutation (changement) dans le gène DMD permettant un traitement par le «saut de l'exon 51». Cela signifie que le gène DMD des patients peut fabriquer une forme fonctionnelle de la protéine dystrophine lorsqu'une partie du gène appelée exon 51 n'est pas utilisée.

Exondys a été désigné comme étant un «médicament orphelin» (médicament utilisé pour des maladies rares) le 3 décembre 2008 pour le traitement de la myopathie de Duchenne. Des informations complémentaires sur la désignation de médicament orphelin sont disponibles [ici](#).

### Comment Exondys agit-il?

Les patients atteints de la myopathie de Duchenne ne produisent pas une protéine appelée dystrophine. Le médicament permet d'ignorer l'exon 51 et de favoriser ainsi la production d'une forme raccourcie de la dystrophine. Cette protéine raccourcie est censée agir de façon similaire à la



dystrophine normale, aidant l'organisme à compenser l'absence de la dystrophine, et permettant donc d'atténuer les symptômes de la myopathie de Duchenne.

### **Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?**

La société a présenté les résultats de deux études principales incluant 12 garçons âgés de 7 à 13 ans atteints de la myopathie de Duchenne qui avaient une mutation génétique susceptible d'être traitée par le saut de l'exon 51. Dans la première étude, Exondys a été comparé avec un placebo (un traitement fictif) pendant les 24 premières semaines, après quoi tous les patients ont été traités par Exondys. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la modification de la distance parcourue dans le cadre d'un test de marche à pied pendant six minutes, après 24 semaines.

La deuxième étude, qui était un prolongement de la première, incluait les mêmes patients qui avaient tous été traités par Exondys pendant 4 années de plus.

La société a également comparé les résultats de ces études avec ceux provenant de diverses données historiques.

### **Quelles ont été les principales réserves du CHMP ayant conduit au refus?**

Le CHMP avait des réserves inspirées par le fait que l'étude principale, qui n'incluait pas plus de 12 patients, ne comparait pas Exondys avec le placebo au-delà de 24 semaines, pendant lesquelles il n'y avait aucune véritable différence entre Exondys et le placebo en termes de distance parcourue à pied en six minutes. Les méthodes de comparaison des résultats des études principales avec les données historiques n'étaient pas satisfaisantes pour montrer que le médicament était efficace. Le comité a estimé que des données supplémentaires étaient nécessaires pour montrer que les très faibles quantités de dystrophine raccourcie produites grâce au traitement par Exondys apportent des bénéfices durables, profitables pour le patient.

Par conséquent, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice-risque d'Exondys dans le traitement de la myopathie de Duchenne ne pouvait pas être établi et a recommandé que l'autorisation de mise sur le marché soit refusée. Le refus du CHMP a été confirmé à l'issue du réexamen.

### **Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques?**

La société a informé le CHMP qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement inclus dans des essais cliniques utilisant Exondys.

Si vous participez à un essai clinique et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui assure votre traitement dans le cadre de l'essai.