

Melléklet

**Az Európai Gyógyszerügynökség által bemutatott tudományos következtetések és az
elutasítás indoklása**

Az Exondys tudományos értékelésének átfogó összegzése a felülvizsgálatot követően

- **Minőséggel kapcsolatos megfontolások**

E termék minősége elfogadhatónak tekinthető, amennyiben azt a javasolt alkalmazási előírásban meghatározott feltételekkel összhangban alkalmazzák. Megvizsgálták a készítmény egyenletes klinikai teljesítménye szempontjából lényeges fizikai-kémiai és biológiai szempontokat, és ezek ellenőrzése kielégítő módon történik. A vélemény időpontjában a gyógyszer vagy a hatóanyag minőségével kapcsolatban nem állnak fenn lezárandó kérdések.

- **A hatásossággal kapcsolatos megfontolások**

Ezen alkalmazás vonatkozásában a klinikai adatok egy randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált, 24 hetes, IIb. fázisú vizsgálatból (201. sz. vizsgálat) és ennek nyílt elrendezésű kiterjesztéséből (202. sz. vizsgálat) származnak, amelyekben összesen 12 DMD-ben szenvedő beteg vett részt. Ezen pivotális vizsgálat elsődleges elemzése során csupán 4, az eteplirszen 30 mg/kg/hét javasolt dóziséval kezelt beteg, illetve placebóval kezelt betegek (n=4), valamint további 4, 50 mg/kg/hét dózissal kezelt beteg 24 hetes összehasonlítását végezték el, és a 6 perces járásteszt során nem tapasztaltak különbséget. Ezt követően egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban 12 DMD-ben szenvedő, eteplirszen szedő beteg eredményeit hosszabb ideig (legfeljebb 4 év) vetették össze két utólagosan meghatározott, külső és nem-konkurens kohorsz eredményeivel (Olasz Telethon DMD regiszter és Leuven-i neuromuszkuláris referencia központ regisztere). Mindkét csoportban (eteplirszenrel kezelt betegek és nem kezelt külső kontroll személyek) a járásképeség csökkenését tapasztalták. Nagyobb fokú csökkenés mutatkozott a külső kontrollcsoportokban (mind az 51-es exon szkipingre alkalmas kontrollcsoportban, mind pedig a bármely exon szkipingre alkalmas kontrollcsoportban), mint az eteplirszenrel kezelt betegeknél. A görbék közötti távolság a 3. évben lett nyilvánvaló (3. év – 144 méter, $p=0,0055$; 4. év – 161 méter, $p=0,0007$). Az egyes betegek szintjén a betegek közötti változékonyság egyértelmű és a csoportok elkülönülése nem egészen világos. Az eteplirszenrel kezelt betegek esetén kedvezőbb tendenciát figyeltek meg a járásképeség elvesztése (2/12 az eteplirszenrel kezelt betegeknél, míg 10/13 a külső kontroll személyeknél a 4. év végén) a North Star járásképeség értékelés és háton fekvésből történő felállási képesség tekintetében.

Az adathalmaz fő korlátai az egyes karokon lévő betegek korlátozott számából (amely a vizsgálati eredmények értelmezhetőségét akadályozza) és a placebo kontrollált fázis időtartamából (6 hónap) adódnak. A 4 éves kezelési időszakot magába foglaló, nyílt elrendezésű fázis által biztosított, további adatok nem tették lehetővé, hogy az eteplirszen releváns hatására vonatkozóan meggyőző következtetést lehessen levonni ebben a betegpopulációban. Megfelelő párhuzamos kontroll nélkül nem lehet megállapítani, hogy az eredmények a betegség lefolyása szempontjából valós és klinikailag jelentős változást (a progresszió lassítása) tükröznek-e. A természettudományi adatbázisokból származó külső kontroll kohorsszal való összehasonlítás módszertani hiányosságokat mutat, és eredményei csak felderítő vagy támogató jellegűnek tekinthetők. A kérelmező *post hoc* számos külső kontrollt határozott meg, amelyeket a különböző összehasonlítások során alkalmaztak. Ezen stratégiát alkalmazva a torzítás lehetséges forrásai jelentősen befolyásolják az alcsoportok és összehasonlítások, valamint a belőlük levont következtetések megbízhatóságát. Ez még inkább igaz akkor, ha a külső kontroll kiválasztása retrospektív módon történik. Általánosságban elmondható, hogy ez a stratégia inkább növeli az eredmények bizonytalanságát, minthogy megnyugtató összehasonlításokkal szolgálna.

A CHMP első értékelésének idején három további klinikai vizsgálatot végeztek, hogy az alkalmazást támogató további adatokat biztosítsanak. Hozzáférhetővé vált az egyik vizsgálat időközi elemzése. A PROMOT (301. sz. vizsgálat) egy nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat, amelyet olyan genetikailag igazolt DMD-ben szenvedő betegekkel végeztek el, akiknél az exon deléciók az 51-es exon szkipingre

alkalmasak. Az összehasonlítást olyan, nem kezelt DMD betegek kontroll karjával végezték, akik az 51-estől eltérő exon szkipingre alkalmasak. A klinikai végpontok nem mutattak szignifikáns különbséget az eteplirszenel kezelt és a kezeletlen betegek között. A kis számokból adódó korlátok ismertek, de az a tény, hogy ez a betegek kis számának a következménye, nem csökkenti a megfigyelt eredményekhez köthető bizonytalanságot. A kiegészítő, más külső kontrollokkal történő *post hoc* összehasonlításoknak szintén vannak korlátaik, mint az korábban említésre került. Egy másik külső és nem egyidejű kohorsszal (DMD-ben szenvedő, placebóval kezelt betegek egy másik gyógyszer pivotális vizsgálatából) való összehasonlítást is benyújtottak mind az egész populációra vonatkozóan, mind pedig azon DMD-ben szenvedő betegekre korlátozva, akiknek a járástávolsága 300 és 450 méter között volt, és itt is hasonló hiányosságokat azonosítottak az összehasonlított csoportok tekintetében.

Ami a koncepció farmakodinamiás igazolását illeti, néhány beteg esetében a (megrövidült) disztrofin termelés mérsékelt növekedését tapasztalták, míg néhányuknál nem észleltek termelést. Mivel ismeretlen a megrövidült disztrofin expresszió azon minimális mennyisége, amely a klinikailag releváns előnyös hatás eléréséhez szükséges, ezen adatok értéke döntően az, hogy alátámasztják a termék javasolt hatásmechanizmusát.

A kérelmező feltételes forgalombahozatali engedélyért folyamodott arra hivatkozva, hogy kérelme a 507/2006/EK rendelet minden követelményének megfelel. A CHMP azonban arra a következtetésre jutott, hogy a gyógyszer nem teljesíti a rendelet 4. cikkének (1) bekezdésében meghatározott összes kritériumot, mivel az aktuális előny-kockázat profil a rendelkezésre álló, benyújtott adatok alapján nem tekinthető pozitívnak.

- **Biztonságossági megfontolások**

Az eteplirszen biztonságossági profiljának értékelését a biztonságossági adatbázis korlátai akadályozták. Az egyetlen összehasonlítható adat a 201. sz. vizsgálatból (n=12) származik, amelyben 4 beteget 30 mg/kg, 4 beteget 50 mg/kg és 4 beteget placebo kezelésre randomizáltak 24 héten keresztül. Rendelkezésre állnak adatok a 202. sz. kiterjesztett vizsgálatból, amelyben csak 6 beteget kezeltek 30 mg/kg eteplirszenel, és 6 beteget 50 mg/kg eteplirszenel körülbelül további 3 évig. Ez a kis méretű és nem összehasonlítható módon szerzett adathalmaz lehetetlenné teszi a hosszú távú biztonságosság értékelését. Ezért a biztonságossági adatokat körültekintően kell értelmezni, ami megakadályoz minden, a termék biztonságossági profiljára vonatkozó szilárd következtetést.

A pivotális vizsgálatban részt vevő összes beteg (100%) és az eteplirszen bármely dóziséval kezelt betegek körülbelül 50%-a számolt be nemkívánatos eseményről, amelyek között főleg az alacsony káliumszint, kontakt dermatitisz, szájüregi és garatfájdalom, a beavatkozás során tapasztalt fájdalom, hányás, egyensúlyzavar és köhögés szerepeltek. A nem kezelt betegekkel történő összehasonlítás kihívást jelent, mivel csak 4 beteg kapott placebo kezelést 24 hétig.

A hosszú távú biztonságosság értékeléséhez csak kis számú beteg biztonságossági adatai állnak rendelkezésre (6, 30 mg/kg és 6, 50 mg/kg eteplirszenel kezelt). A placebo-kontrollált kar hiánya megakadályozza bármely következtetés levonását. Egy atípusos megjelenésű miokarditisz eseményt azonosítottak egy 30 mg/kg eteplirszenel kezelt betegnél.

A laboratóriumi eredményeket illetően a fő aggály a proteinuria, amelyet már a nem klinikai vizsgálatokban is megfigyeltek. Egyéb, más antiszensz oligonukleotidok esetében megfigyelt eltérést, például a transzamináz szintek emelkedését is azonosították.

Összegezve, az eteplirszen biztonságossági profiljának jellemzése nem alapos. Az adatbázis méretének korlátai nem teszik lehetővé a gyakori nemkívánatos események ($\geq 10\%$) azonosítását, és az összehasonlításként szolgáló placebo kar hiánya lehetetlenné teszi, hogy a betegséghez vagy a populáció életkorához kapcsolódó nemkívánatos eseményeket elkülönítsék a gyógyszerhez kapcsolódóktól.

- **Az elutasítás indoklása**

Mivel:

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet megállapítani, hogy az eteplirszen előny-kockázat profilja pozitív az 51-es exon szkipingre alkalmas mutációval rendelkező DMD-ben szenvedő betegeknél, mivel:

- Nem igazolódott be az eteplirszen hatékonysága. Nem állnak rendelkezésre összehasonlítható adatok több mint 24 hétig placebóval kezelt betegekről, és a kezelt betegek vonatkozóan rendelkezésre álló adatok csak korlátozott számú betegtől ($n=12$) származnak. A 24 hetes kezelési időszak alatt nem mutatkozott különbség a 6 perces járástesztben az eteplirszen és a placebo között.
- A benyújtott további, különböző külső kontrollokból nyert, különböző vizsgálatokból és populációkból levezetett összehasonlító adatok fontos korlátozásokkal bírnak az alkalmazott módszertan természetével kapcsolatban (nem egyidejű, retrospektív módon szelektált, *post hoc* meghatározott). Ez inkább növeli az ilyen jellegű összehasonlítások megbízhatóságával kapcsolatos bizonytalanságot, mint a hatékonyságot megerősítő adatokat szolgáltatna.
- Nem ismert, hogy a megrövidült disztrofinnak az eteplirszen kezelést követően megfigyelt, nagyon kis mennyiségű expressziója jár-e bármilyen klinikai előnnyel a beteg számára. Habár a megrövidült disztrofin termelés bizonyítéka alátámaszthatja a termék hatásmechanizmusát, a tartós funkcionális hatás meggyőző igazolása szükséges ahhoz, hogy a gyógyszer hatékonyságát a tervezett indikációban alátámassza.
- Az eteplirszenrel kezelt betegek korlátozott száma miatt a biztonságossági profil nincs megfelelően karakterizálva.

A CHMP véleménye szerint a 726/2004/EK rendelet 12. cikke alapján a fent említett gyógyszer hatékonysága és biztonságossága nem megfelelően vagy nem kellő mértékben igazolt.

Ezért a CHMP az Exondys-re vonatkozó feltételes forgalombahozatali engedély kiadásának elutasítását javasolta.