

Priedas

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas nesuteikti
registracijos pažymėjimo**

Exondys mokslinio vertinimo atlikus pakartotinį nagrinėjimą bendroji santrauka

- **Kokybės klausimai**

Šio preparato kokybė laikoma priimtina, jeigu jis vartojamas vertinimui pateiktoje preparato charakteristikų santraukoje nustatytomis sąlygomis. Fizikiniai ir cheminiai bei biologiniai aspektai, susiję su vienu preparato klinikiu poveikiu, ištirti ir yra tinkamai kontroliuojami. Priimant šią nuomonę, neišspręstų klausimų dėl veikliosios medžiagos ar vaistinio preparato kokybės nebuvo.

- **Veiksmingumo klausimai**

Kartu su šia paraiška pateikti klinikinių tyrimų duomenys buvo surinkti atliekant atsitiktinių imčių, abipusiai aklą, placebo kontroliuojamą, 24 savaičių trukmės IIb fazės tyrimą (tyrimą Nr. 201) ir pagal atviro tyrimo modelį atliekant šio tyrimo tęsinį (tyrimas Nr. 202); juose dalyvavo iš viso 12 Diušeno raumenų distrofija (DRD) sergančių pacientų. Atliekant pirminę šio pagrindinio tyrimo analizę, buvo lyginami tik 4 pacientų, kurie vartojo pasiūlytą 30 mg/kg per savaitę eteplirseno dozę, ir placebo vartojusių pacientų (n=4), taip pat 4 pacientų, kurie vartojo vaistą po 50 mg/kg per savaitę, 24 savaičių duomenys, tačiau per 6 minutes nueinamo atstumo (6MNA) skirtumų nenustatyta. Vėliau, pagal atviro tyrimo modelį tęsiant minėtą tyrimą, buvo lyginami per ilgesnį laikotarpį (iki 4 metų) surinkti 12 DRD sergančių pacientų, kurie vartojo eteplirsena, duomenys; šių pacientų duomenys buvo lyginami su dviejų *post hoc* apibrėžtų, išorinių ir ne lygiagrečiai tirtų kohortų duomenimis (Italijos fondo „Telethon“ DRD sergančiųjų registro ir Leveno nervų-raumenų ligų informacinio centro registro duomenys). Abiejų grupių pacientų (eteplirsenu gydytų pacientų ir negydytų išorinių kontrolinių kohortų pacientų) gebėjimas vaikščioti pablogėjo. Palyginti su eteplirsenu gydytais pacientais, didesnis pablogėjimas nustatytas išorinėse kontrolinėse grupėse (tiek kontrolinėje grupėje su 51-o eksono „praleidimui“ jautriais pacientais, tiek grupėje su bet kurio eksono „praleidimui“ jautriais pacientais). Kreivės aiškiai išsiskiria ties 3 metų riba (3 metai – 144 metrai, $p=0,0055$; 4 metai – 161 metras, $p=0,0007$). Skirtumas tarp pavienių pacientų akivaizdus, bet skirtumas tarp grupių nėra aiškus. Eteplirsenu gydytiems pacientams palanki tendencija nustatyta pagal gebėjimo vaikščioti blogėjimą (2 iš 12 eteplirsenu gydytų pacientų plg. su 10 iš 13 išorinių kontrolinių pacientų – po 4 metų), pagal „North Star Ambulatory Assessment“ skalę ir gebėjimą atsistoti iš gulimos padėties.

Pagrindiniai duomenų rinkinio trūkumai susiję su nedideliu pacientų skaičiumi kiekvienoje tyrimo atšakoje (dėl to sunku vertinti tyrimo rezultatus) ir su placebo kontroliuojamo tyrimo etapo trukme (6 mėnesiai). Papildomi duomenys, kurie buvo surinkti atviro modelio tyrimo etape (4 metų gydymo laikotarpiu), neleido padaryti įtikinamos išvados apie atitinkamą eteplirseno poveikį šiai populiacijai. Nesant atitinkamos lygiagrečios kontrolinės grupės, negalima padaryti išvados, kad šie rezultatai atspindi realų ir kliniškai reikšmingą ligos eigos pokytį (progresavimo sulėtėjimą). Palyginimas su išorine kohorta, remiantis praeityje sukauptų natūralių duomenų bazėmis, turi tam tikrų metodologinių trūkumų ir jo rezultatus galima vertinti tik kaip žvalgomojo arba patvirtinamojo pobūdžio duomenis. Pareiškėjas *post hoc* apibrėžė kelias išorines kontrolines grupes, kurios buvo naudojamos atliekant skirtingus palyginimus. Taikant šią strategiją, galimi šališko duomenų vertinimo šaltiniai labai sumažina duomenų rinkinio ir palyginimų bei remiantis jais padarytų išvadų patikimumą. Tai dar aktualiau, kai išorinės kontrolinės kohortos pasirenkamos retrospektyviai. Apskritai, ši strategija nepadeda surinkti papildomų duomenų pirminėms išvadoms patvirtinti – ją taikant, kaip tik didėja neaiškumas dėl rezultatų vertinimo.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP) atliekant pirminį vertinimą, buvo atliekami dar trys klinikiniai tyrimai, kuriais siekta surinkti papildomų duomenų paraiškai pagrįsti. Buvo pateikta vieno iš šių tyrimų, PROMOVI, (tyrimas Nr. 301) – atviro, daugiacentrio tyrimo su DRD sergančiais pacientais, kuriems genetiniais tyrimais patvirtinta DRD su eksono delecijomis ir kurie jautrūs 51-o eksono „praleidimui“, – tarpinė analizė. Atliktas palyginimas su kontroline vaistu negydomų DRD sergančių

pacientų, jautrių ne 51-o, o kitų eksonų praleidimui, atšaka. Pagal klinikinės vertinamąsias baigtis reikšmingų skirtumų tarp eteplirsenu gydomų ir juo negydomų pacientų nenustatyta. Pripažįstama, kad dėl nedidelio pacientų skaičiaus esama duomenų vertinimo trūkumo, tačiau tai, kad šis rezultatas gautas tiriant nedaug pacientų, nesumažina neaiškumo dėl nustatytų rezultatų. Papildomi *post hoc* palyginimai su kitomis išorinėmis kontrolinėmis grupėmis taip pat turi pirmiau minėtų trūkumų. Buvo pateiktas tiek visos populiacijos, tiek tik tų DRD sergančių pacientų, kurie nuėjo 300–450 m, palyginimas su kitokia išorine ir nelygiagrečia kohorta (DRD sergančiais pacientais, kurie vartojo placebo atliekant kito vaistinio preparato pagrindinį tyrimą); šiuo atveju buvo nustatyta panašių trūkumų dėl palyginamųjų grupių.

Kalbant apie farmakodinaminį koncepcijos patvirtinimą, kai kuriems pacientams nustatytas nedidelis (sutrumpėjusio) distrofino baltymo gamybos padidėjimas, tuo tarpu keletui kitų pacientų tokio baltymo gamybos nenustatyta. Kadangi vis dar nežinoma, koks turėtų būti mažiausias sutrumpėjusio distrofino baltymo ekspresijos kiekis, kad būtų pasiekta klinikiniu požiūriu reikšminga nauda, šie duomenys yra vertingi daugiausia dėl to, kad jie patvirtina numatytą preparato veikimo mechanizmą.

Pareiškėjas pateikė paraišką išduoti sąlyginę registracijos pažymėjimą, remdamasis tuo, kad jų paraiška atitinka Reglamento (EB) Nr. 507/2006 reikalavimus. Tačiau CHMP priėjo prie išvados, kad šis vaistinis preparatas neatitinka visų minėto reglamento 4 straipsnio 1 dalyje nustatytų kriterijų, pavyzdžiui, remiantis šiuo metu turimais pateiktais duomenimis, dabartinio šio vaisto naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu.

- **Saugumo klausimai**

Saugumo duomenų bazės trūkumai apsunkino eteplirseno saugumo charakteristikų vertinimą. Vieninteliai palyginamieji duomenys buvo surinkti atliekant tyrimą Nr. 201 (n=12), kurio metu 4-iems tiriamiesiems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta 24 savaites vartoti 30 mg/kg vaisto dozę, 4-iems – 50 mg/kg ir 4-iems – placebo. Pateikti duomenys, kurie buvo surinkti atliekant pagrindinio tyrimo tęsinį (tyrimą Nr. 202), kurio metu tik 6 pacientai dar maždaug 3 metus buvo gydomi eteplirseno 30 mg/kg doze ir 6 pacientai – eteplirseno 50 mg/kg doze. Remiantis šiuo nedideliu ir nepalyginamuoju metodu surinktu duomenų rinkiniu neįmanoma įvertinti ilgalaikio vaisto saugumo. Todėl saugumo duomenis reikia vertinti atsargiai, taigi negalima padaryti jokių tvirtų išvadų dėl preparato saugumo charakteristikų.

Visiems (100 proc.) į pagrindinį tyrimą įtrauktiems pacientams ir maždaug 50 proc. visų kurių nors eteplirseno dozę vartojusių pacientų pasireiškė nepageidaujami reiškiniai, daugiausia hipokalemija, kontaktinis dermatitas, gerklės ir ryklės skausmas, procedūros sukeltas skausmas, vėmimas, pusiausvyros sutrikimas ir kosulys. Palyginti saugumo duomenis su vaistu negydytų pacientų duomenimis yra sudėtinga, nes placebo 24 savaites vartojo tik 4 pacientai.

Kalbant apie ilgalaikio saugumo vertinimą, pateikti tik su nedidele pacientų grupe susiję saugumo duomenys (šeši pacientai vartojo po 30 mg/kg eteplirseno, šeši – 50 mg/kg). Kadangi nebuvo suformuota placebo kontroliuojama pacientų atšaka, negalima padaryti jokių išvadų. Vienam pacientui, kuris vartojo eteplirseną po 30 mg/kg, nustatytas vienas miokardito atvejis, kuriam buvo būdingi netipiniai simptomai.

Kalbant apie laboratorinius tyrimus, pagrindinis nerimą keliantis klausimas susijęs su proteinurija, kurios atvejų nustatyta jau atliekant neklinikinius tyrimus. Taip pat nustatyti kiti nepageidaujami reiškiniai, kurie jau buvo nustatyti tiriant kitus priešprasminius oligonukleotidus.

Taigi eteplirseno saugumo charakteristikos nebuvo išsamiai ištirtos. Dėl nedidelio duomenų bazės dydžio neįmanoma nustatyti dažnų nepageidaujamų reiškinių (pasireiškiančių ≥ 10 proc. pacientų), o nesant palyginamosios placebo kontroliuojamos atšakos, neįmanoma atskirti, kurie nepageidaujami reiškiniai susiję su liga ar populiacijos amžiumi, o kurie – su vaistu.

- **Pagrindas nesuteikti registracijos pažymėjimo**

Kadangi

CHMP laikėsi nuomonės, kad remiantis šiuo metu turimais duomenimis, neįmanoma padaryti išvados, kad eteplirseno naudos ir rizikos santykis gydant DRD sergančius pacientus, kuriems nustatytos 51-o eksono „praleidimui“ jautrios mutacijos, yra teigiamas, nes:

- eteplirseno veiksmingumas tebėra neįrodytas. Nepateikta palyginimo su placebo vartojusiais pacientais duomenų, kurie apimtų ilgesnį nei 24 savaičių laikotarpį, be to, turimi duomenys apie vaistu gydytus pacientus buvo gauti tiriant tik labai nedidelį skaičių pacientų (n=12). Per šį 24 savaičių gydymo laikotarpį 6MNA skirtumų tarp eteplirseno ir placebo grupių nenustatyta;
- pateikti papildomi palyginamieji duomenys, kurie buvo surinkti iš įvairių išorinių kontrolinių grupių ir gauti atliekant skirtingus tyrimus bei tiriant skirtingas populiacijas, turi labai svarbių trūkumų, susijusių su taikytos metodologijos pobūdžiu (kontrolinės grupės nelygiagrečios, pasirinktos retrospektyviai, apibrėžtos *post hoc*). Dėl to didėja neaiškumas dėl tokių palyginimų patikimumo, o vaisto veiksmingumas nepatvirtinamas;
- tebėra nežinoma, ar nustatyto labai nedidelio sutrumpėjusio distrofino baltymo kiekio ekspresija po gydymo eteplirsenu gali būti klinikiu požiūriu kiek nors naudinga pacientams. Nors sutrumpėjusio distrofino baltymo gamybą patvirtinančiais duomenimis galima pagrįsti preparato veikimo mechanizmą, siekiant pagrįsti deklaruojamą pagal numatytą indikaciją vartojamo vaistinio preparato veiksmingumą, būtina įrodyti jo ilgalaikį funkcinį poveikį;
- dėl nedidelio eteplirseną vartojusių pacientų skaičiaus šio vaisto saugumo charakteristikos vis dar nėra išsamiai ištirtos.

CHMP laikosi nuomonės, kad, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 12 straipsniu, pirmiau minėto vaistinio preparato veiksmingumą ir saugumą patvirtinantys duomenys netinkami arba jų nepakanka.

Todėl CHMP rekomendavo neišduoti sąlyginio Exondys registracijos pažymėjimo.