

Pielikums

Eiropas Zāļu aģentūras sniegtie zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums

Exondys zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums pēc atkārtotas izvērtēšanas

- **Kvalitātes aspekti**

Šo zāļu kvalitāti uzskata par pieņemamu, ja tās tiek lietotas saskaņā ar noteikumiem ieteiktajā zāļu aprakstā. Ir izpētīti fizikāli ķīmiskie un bioloģiskie aspekti attiecībā uz zāļu vienmērīgu klīnisko iedarbību, un tie tiek apmierinoši kontrolēti. Atzinuma brīdī nebija neatrisinātu jautājumu par aktīvās vielas vai zāļu kvalitāti.

- **Efektivitātes aspekti**

Šajā pieteikumā tika iesniegti klīniskie dati no nejaušināta, dubultakla, ar placebo kontrolēta 24 nedēļas ilga IIb fāzes pētījuma (pētījuma Nr. 201) un tā atklātā tipa pagarinājuma pētījuma Nr. 202 kopumā 12 pacientiem ar Dišēna muskuļu distrofiju. Šā pivotālā pētījuma sākotnējā analīze ļāva 24 nedēļu garumā salīdzināt tikai 4 pacientus, kuri saņēma eteplirsēnu ierosinātajā devā 30 mg/kg nedēļā, un pacientus, kuri saņēma placebo (n=4), kā arī vēl 4 pacientus, kuri saņēma zāļu devu 50 mg/kg nedēļā, bet 6 minūšu staigāšanas testā (6MWD) nenovēroja nekādas atšķirības. Ilgākā periodā (līdz 4 gadiem) eteplirsēnu lietojušos 12 DMD pacientus salīdzināja ar divām *post-hoc* definētām, ārējām un nevienlaicīgām kohortām (Itālijas *Telethon* DMD reģistru un Lēvenes Neiromuskulārā references centra (*Leuven Neuromuscular Reference Center*) reģistru) atklātā tipa pagarinājuma pētījumā. Abām grupām (ar eteplirsēnu ārstētiem pacientiem un neārstētām ārējām kontroles grupām) pasliktinājās staigāšanas spēja. Ārējās kontroles grupās (gan kontroles grupā ar 51. eksona maskēšanu, gan kontroles grupā ar pacientiem, kurus ietekmēja jebkura eksona maskēšana) novēroja izteiktāku pasliktināšanos nekā ar eteplirsēnu ārstētiem pacientiem. Atšķirība starp līknēm ir acīmredzama 3. gadā (3. gadā – 144 metri, $p=0,0055$; 4. gadā – 161 metri, $p=0,0007$). Individuālā līmenī ir vērojamas atšķirības starp pacientiem, un grupu nošķirums nav tik skaidrs. Ar eteplirsēnu ārstētiem pacientiem novēroja labvēlīgu tendenci attiecībā uz staigāšanas spējas zudumu (2 no 12 ar eteplirsēnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 10 no 13 pacientiem ārējās kontroles grupās 4. gadā), *North Star* iešanas novērtējumu un spēju piecelties no guļus stāvokļa.

Galvenie datu kopas ierobežojumi ir saistīti ar nelielo pacientu skaitu katrā grupā (kas apgrūtina pētījuma rezultātu interpretēšanu) un ar placebo fāzes ilgumu (6 mēneši). Iesniegtie papildu dati no pētījuma atklātā tipa fāzes ar 4 gadu ārstēšanas periodu neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par attiecīgu eteplirsēna iedarbību šajā populācijā. Bez attiecīgas vienlaicīgas kontroles nav iespējams secināt, ka rezultāti atspoguļo reālas un klīniski nozīmīgas slimības gaitas izmaiņas (progresēšanas palēnināšanos). Salīdzināšanai ar ārēju kontroles kohortu no dabas vēstures datubāzēm piemīt metodoloģiski trūkumi, un rezultātus var uzskatīt tikai par pētnieciskiem vai atbalstošiem. Pieteikuma iesniedzējs ir *post-hoc* definējis vairākas ārējas kontroles, ko izmantoja dažādiem salīdzinājumiem. Potenciālie neobjektivitātes iemesli, izmantojot šādu stratēģiju, nopietni ietekmē datu apakškopu un salīdzinājumu, kā arī izdarīto secinājumu ticamību. Tas ir jo nozīmīgāk, ja ārējās kontroles ir izraudzītas retrospektīvi. Kopumā šāda stratēģija pastiprina neskaidrības par rezultātiem, nevis ļauj izdarīt pārliecinošus salīdzinājumus.

CHMP veiktās sākotnējās izvērtēšanas laikā tika veikti vēl trīs klīniski pētījumi, lai nodrošinātu papildu datus iesnieguma pamatošanai. Ir pieejama starpposma analīze par vienu pētījumu, proti, *PROMOVI* (pētījumu Nr. 301) atklāta tipa daudzcentru pētījumu, kurā iesaistīti DMD pacienti ar ģenētiski apstiprinātu DMD un eksonu delēcijām, ko ietekmē 51. eksona maskēšana. Salīdzinājums tika veikts ar neārstētu DMD pacientu kontroles grupu, ko ietekmē citu eksonu, nevis 51. eksona, maskēšana. Klīniskie mērķa parametri ar eteplirsēnu ārstētiem un neārstētiem pacientiem nozīmīgi neatšķīrās. Tiek atzīts, ka mazais skaits rada ierobežojumus, tomēr fakts, ka pacientu skaits ir neliels, nemazina novērotās neskaidrības saistībā ar rezultātiem. Arī papildu *post-hoc* salīdzinājumiem ar citām ārējām kontrolēm ir ierobežojumi, kā iepriekš norādīts. Tika iesniegts salīdzinājums ar atšķirīgu ārēju un nevienlaicīgu kohortu

(DMD pacientiem, kuri citu zāļu pivotālajā pētījumā saņēma placebo) gan attiecībā uz visu populāciju, gan tikai DMD pacientiem, kuri varēja noiet no 300 līdz 450 m, un arī šajā gadījumā tika konstatēti līdzīgi trūkumi saistībā ar salīdzinājuma grupām.

Farmakodinamiskās koncepcijas pamatojuma ziņā dažiem pacientiem novēroja mērenu distrofina (saīsinātā) producēšanas pieaugumu, bet daudziem pacientiem distrofina producēšanu nekonstatēja. Tā kā joprojām nav zināms minimālais saīsinātā distrofina ekspresijas apmērs, kāds nepieciešams, lai panāktu klīniski nozīmīgu ieguvumu, šo datu galvenā nozīme ir ierosinātā zāļu darbības mehānisma pamatojums.

Pieteikuma iesniedzējs pieprasīja reģistrāciju ar nosacījumiem, norādot, ka pieteikums atbilst visām Regulas (EK) Nr. 507/2006 prasībām. Taču CHMP secināja, ka šīs zāles neatbilst visiem regulas 4. panta 1. punkta kritērijiem, piemēram, pašreizējo ieguvuma un riska attiecību nevar uzskatīt par pozitīvu, pamatojoties uz pieejamiem iesniegtajiem datiem.

- **Drošuma aspekti**

Eteplirsēna drošuma profilu traucēja izvērtēt drošuma datubāzes ierobežojumi. Vienīgie salīdzinošie dati ir iegūti pētījumā Nr. 201 (n=12), kurā 4 pacientiem nejaušināti tika iedalīta 30 mg/kg zāļu deva, 4 citiem pacientiem – 50 mg/kg deva un vēl 4 pacientiem – placebo 24 nedēļu laikā. Ir pieejami dati no pagarinājuma pētījuma Nr. 202, kurā vēl apmēram 3 gadus tikai 6 pacientus ārstēja ar eteplirsēna 30 mg/kg devu un 6 pacientus – ar eteplirsēna 50 mg/kg devu. Šī nelielā un nesalīdzinošā datu kopa neļauj izvērtēt drošumu ilgtermiņā. Tāpēc drošuma dati ir jāinterpretē piesardzīgi, neizdarot nekādus striktus secinājumus par zāļu drošuma profilu.

Visi (100 %) pivotālā pētījumā iekļautie pacienti un apmēram 50 % no visiem pacientiem, kurus ārstēja ar kādu no eteplirsēna devām, ziņoja par nevēlamām blakusparādībām, galvenokārt par hipokaliēmiju, kontaktdermatītu, orofaringeālām sāpēm, ar procedūrām saistītām sāpēm, vemšanu, līdzsvara traucējumiem un klepu. Salīdzināšana ar neārstētiem pacientiem ir sarežģīta, jo tikai 4 pacienti saņēma placebo 24 nedēļas.

Ilgtermiņa drošuma novērtējumam drošuma dati ir pieejami tikai par nelielu pacientu kopu (6 pacientiem, kuri lietoja eteplirsēna 30 mg/kg devu, un 6 pacientiem, kuri lietoja 50 mg/kg devu). Tā kā nebija ar placebo kontrolētas grupas, nav iespējams izdarīt nekādus secinājumus. Vienam pacientam, kurš saņēma eteplirsēna 30 mg/kg devu, konstatēja vienu miokardīta gadījumu ar netipiskām izpausmēm.

Uztraucošākā laboratoriskā atrade bija proteīnūrija, kas jau bija novērota neklīniskajos pētījumos. Tika konstatētas arī citas atrades, kas jau novērotas ar citiem antisensa oligonukleotīdiem, piemēram, transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

Kopumā eteplirsēna drošuma profils nav pietiekami raksturots. Ierobežotā datubāzes lieluma dēļ nevar identificēt biežas blakusparādības ($\geq 10\%$), un bez salīdzinošas placebo grupas nav iespējams izšķirt, kuras blakusparādības ir saistītas ar slimību vai populācijas vecumu un kuras – ar zālēm.

- **Atteikuma pamatojums**

Tā kā:

CHMP uzskatīja, ka no pašlaik pieejamajiem datiem nav iespējams secināt, ka eteplirsēna ieguvuma un riska attiecība ir pozitīva DMD pacientiem ar mutācijām, ko ietekmē 51. eksona maskēšana, jo:

- eteplirsēna efektivitāte joprojām nav pierādīta. Nav salīdzinošo datu par pacientiem, kuri būtu lietojuši placebo ilgāk par 24 nedēļām, un pieejamie dati par ārstēšanu attiecas uz ļoti nelielu

pacientu skaitu (n=12). Šajā 24 nedēļas ilgajā ārstēšanas periodā 6MWD rezultāti eteplirsēna un placebo grupās neatšķīrās;

- iesniegtiem salīdzinošiem papildu datiem par vairākām ārējām kontroles grupām, kas iegūti no dažādiem pētījumiem ar dažādām populācijām, ir būtiski ierobežojumi saistībā ar izmantoto metodoloģiju (nevienlaicīgi, retrospektīvi atlasīti, *post-hoc* definēti). Tas pastiprina neskaidrības par šādu salīdzinājumu ticamību, nevis apstiprina efektivitāti;
- joprojām nav zināms, vai pēc ārstēšanas ar eteplirsēnu novērotā ļoti nelielā saīsinātā distrofina daudzuma ekspresija var sniegt kādu klīnisko ieguvumu pacientiem. Lai gan ar pierādījumiem par saīsinātā distrofina ražošanu var pamatot zāļu darbības mehānismu, ir nepieciešams pārliecinoši pierādīt paliekošu funkcionālo ietekmi, lai pamatotu šo zāļu efektivitāti paredzētajai indikācijai;
- tā kā eteplirsēnu lietoja ierobežots pacientu skaits, drošuma profils joprojām nav pietiekami raksturots.

CHMP uzskata, ka saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 12. pantu iepriekš minēto zāļu efektivitāte un drošums nav attiecīgi vai pietiekami pierādīti.

Tādēļ CHMP ieteica atteikt *Exondys* reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem izsniegšanu.