

Anness

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal rifjut ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea
għall-Mediċini**

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Exondys wara eżaminazzjoni mill-ġdid

- **Kwistjonijiet ta' kwalità**

Il-kwalità ta' dan il-prodott hija kkunsidrata aċċettabbli meta jintuża skont il-kundizzjonijiet definiti fl-SmPC propost. L-aspetti fiżikokimiċi u bijoloġiċi rilevanti għall-prestazzjoni klinika uniformi tal-prodott ġew investigati u huma kkontrollati b'mod sodisfaċenti. Fil-ħin tal-Opinjoni, m'hemm l-ebda kwistjoni pendenti dwar il-kwalità tas-sustanza attiva jew dwar il-prodott mediċinali.

- **Kwistjonijiet ta' effikaċja**

Għal din l-applikazzjoni ġiet ipprovduta data klinika minn studju randomizzat, double-blinded, ikkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgħa, tal-Fażi Ib (studju 201) u fl-estensjoni bi prova miftuħa tiegħu, l-Istudju 202 f'total ta' 12-il pazjent DMD. L-analiżi primarja ta' din il-prova pivalenti pprovdiet paragun ta' 24 ġimgħa ta' 4 pazjenti biss fuq eteplirsien esposti għad-doża proposta ta' 30mg/kg/ġimgħa kontra placebo (n=4), u addizzjonalment 4 pazjenti esposti għal 50 mg/kg/ġimgħa, li fihom ma ġiet osservata l-ebda differenza fis-6MWD. Saru paraguni itwal (sa 4 snin) bi 12-il pazjent DMD fuq eteplirsien kontra żewġ koorti post-hoc definiti, esterni u mhux paralleli (Reġistru DMD tat-Telethon Taljana u r-Reġistru taċ-Ċentru ta' Referenza Newromuskolari ta' Leuven) f'estensjoni miftuħa tal-istudju. Iż-żewġ gruppi (il-pazjenti kkurati b'eteplirsien u l-kontrolli esterni mhux ikkurati) esperjenzaw tnaqqis fl-ambulazzjoni. Ġiet osservata deterjorazzjoni aktar qawwija fil-gruppi ta' kontrolli esterni (kemm il-grupp ta' kontrolli soġġett għal exon 51 skipping u dak li jinkludi pazjenti soġġetti għal kwalunkwe exon skipping) milli fil-pazjenti kkurati b'eteplirsien. Is-separazzjoni bejn il-kurvi hi apparenti fit-3 Sena (It-3 Sena - 144 metru, p=0.0055; ir-4 Sena - 161 metru, p=0.0007). Fuq livell individwali, il-varjabilità bejn il-pazjenti hi evidenti u s-separazzjoni bejn il-gruppi mhijiex daqshekk ċara. Xejra li tiffavorixxi lill-pazjenti kkurati b'eteplirsien ġiet osservata fit-telf ta' ambulazzjoni (2/12 f'pazjenti kkurati b'eteplirsien vs 10/13 f'kontrolli esterni fir-4 Sena), fin-North Star Ambulatory Assessment u fl-abilità li jqumu minn pożizzjoni supina.

Il-limitazzjonijiet ewlenin mis-sett ta' data jirriżultaw min-numru limitat ta' pazjenti skont il-fergħa (li jtellef l-interpretabbiltà tar-riżultati tal-istudju), u mid-dewmien tal-fażi kkontrollata bi placebo (6 xhur). Id-data addizzjonali pprovduta mill-fażi miftuħa, perjodu ta' 4 snin kura, ma tippermettix li ssir konklużjoni konvinċenti fuq l-effett rilevanti ta' eteplirsien fuq din il-popolazzjoni. Mingħajr kontroll konkorrenti xieraq, mhuwiex possibbli li tinstilet konklużjoni li r-riżultati qed jirriflettu bidla vera u klinikament sinifikanti (li jnaqqsu l-progressjoni) fil-kors tal-kundizzjoni. Il-paragun mal-koorti ta' kontrolli estern mill-bażijiet tad-data tal-istorja naturali jippreżenta defiċjenzi metodoloġiċi, u r-riżultati tiegħu jistgħu jiġu kkunsidrati biss bħala esploratorji jew ta' appoġġ. L-Applikant iddefinixxa diversi kontrolli esterni post-hoc li ntużaw għal paraguni differenti. Is-sorsi potenzjali ta' preġudizzju, bl-użu ta' din l-istrategija, jaffettwaw b'mod serju l-affidabilità tas-sottogruppi u l-paraguni, u l-konklużjonijiet li jsiru minnhom. Dan hu aktar rilevanti meta l-kontrolli esterni jintgħażlu b'mod retrospettiv. B'mod ġenerali, din l-istrategija żżid l-inċertezza dwar ir-riżultati aktar milli tipprovdi paraguni rassikuranti.

Matul il-valutazzjoni inizjali tas-CHMP, kienu qed isiru tliet studji kliniċi addizzjonali, biex tiġi pprovduta data addizzjonali biex tappoġġja l-applikazzjoni. Ġiet disponibbli analiżi interim għal wiehed minnhom, il-PROMOVI (studju 301) studju bi prova miftuħa, f'ħafna ċentri li sar fuq pazjenti DMD b'DMD ġenetikament ikkonfermati bi tħassir exon soġġett għal exon 51 skipping. Il-paragun sar b'fergħa ta' kontrolli mhux ikkurati ta' pazjenti DMD soġġetti għal exon skipping ta' exon ieħor minbarra exon 51. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-punti tat-tmiem kliniċi bejn pazjenti kkurati b'eteplirsien u pazjenti mhux ikkurati. Il-limitazzjoni minħabba n-numri żgħir hi rikonossuta, iżda l-fatt li hi riżultat tan-numru żgħir ta' pazjenti ma jnaqqasx l-inċertezza relatata mar-riżultati osservati. Kif kien imsemmi qabel, il-paraguni post-hoc addizzjonali ma' kontrolli esterni oħra wkoll għandhom il-limitazzjonijiet tagħhom. Ġie pprovdut paragun ma' koort estern u mhux konkorrenti differenti (pazjenti DMD fuq placebo minn

prova pivotali ta' prodott mediċinali ieħor) kemm għall-popolazzjoni sħiħa kif ukoll għal dik ristretta għal dawk il-pazjenti DMD li jimxu bejn 300 u 450 m, u hemmhekk ġew identifikati nuqqasijiet simili rigward il-gruppi ta' paragun.

F'termini ta' prova farmakodinamika tal-kunċett, intweriet żieda modesta fil-produzzjoni ta' distrofina (maqtugħa) f'xi pazjenti, waqt li f'numru minnhom ma giet innotata l-ebda produzzjoni. Billi l-ammont minimu tal-espressjoni ta' distrofina maqtugħa li hu meħtieġ biex jinkiseb benefiċċju klinikament rilevanti jibqa' mhux magħruf, il-valur ta' din id-data hu prinċipalment biex iservi bħala appoġġ għall-mekkaniżmu ta' azzjoni propost tal-prodott.

L-applikant talab awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq Kondizzjonali bbażata fuq it-talba li l-applikazzjoni tiegħu tissodisfa r-rekwiżiti kollha tar-Regolament (KE) Nru 507/2006. Madankollu, is-CHMP ikkonkluda li l-prodott mediċinali ma ssodisfax il-kriterji kollha stabbiliti fl-Artikolu 4(1) tar-Regolament, b'dan il-mod, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju preżenti ma setax jitqies pożittiv abbażi tad-data disponibbli u sottomessa.

- **Kwistjonijiet ta' sigurtà**

Il-valutazzjoni tal-profil ta' sigurtà ta' eteplirsien kienet ostakolata mil-limitazzjonijiet tal-bażi tad-data tas-sigurtà L-unika data komparattiva ġejja min studju 201 (n=12) li fih 4 suġġetti ġew randomizzati għal 30mg/kg, 4 għal 50 mg/kg u 4 għal placebo għal 24 ġimgħa. Hemm data disponibbli mill-istudju ta' estensjoni 202 li fih 6 pazjenti biss ġew ikkurati b'etipliersien 30 mg/kg u 6 b'etipliersien 50 mg/kg għal madwar 3 snin addizzjonali. Dan is-sett ta' data żgħir u miksub b'mod mhux komparattiv jagħmel il-valutazzjoni tas-sigurtà fit-tul waħda impossibbli. Għalhekk, id-data dwar is-sigurtà trid tiġi interpretata b'kawtela, u tipprekludi kull konklużjoni soda dwar il-profil tas-sigurtà tal-prodott.

Il-pazjenti kollha (100%) inklużi fil-prova kruċjali u madwar 50% tal-pazjenti kollha kkurati bi kwalunkwe doża ta' eteplirsien irrappurtaw AEs, l-aktar ipokalimja, kuntatt tad-dermatite, uġiġh orofaringeali, uġiġh proċedurali, rimettar, disturb fil-bilanċ u sogħla. Il-paragun ma' pazjenti mhux ikkurati hu sfida billi 4 pazjenti biss kienu fuq placebo għal 24 ġimgħa.

Għall-valutazzjoni tas-sigurtà fit-tul, id-data dwar is-sigurtà hi disponibbli biss għal sett żgħir ta' pazjenti (6 fuq eteplirsien 30 mg/kg u 6 fuq 50 mg/kg). In-nuqqas ta' fergħa kkontrollata bi placebo jipprevjeni milli jsiru xi konklużjonijiet. Ġie identifikat każ wieħed ta' mijokardite bi preżentazzjoni atipika f'pazjent wieħed b'etipliersien 30 mg/kg.

Rigward is-sejbiet fil-laboratorju, it-tħassib ewlieni kien il-proteinurja li kienet diġà giet osservata f'każijiet mhux kliniċi. Sejbiet oħra li diġà ġew innotati għal antisense oligonucleotides, bħal elevazzjoni ta' transaminażi ġew identifikati wkoll.

Bħala konklużjoni, il-profil tas-sigurtà ta' eteplirsien ma ġiex ikkaratterizzat sewwa. Il-limitazzjoni tad-daqs tal-bażi tad-data ma jippermettix l-identifikazzjoni ta' AEs frekwenti ($\geq 10\%$) u n-nuqqas ta' fergħa ta' placebo bħala komparatur jagħmilha impossibbli li ssir distinzjoni bejn AEs relatati mal-marda jew mal-età tal-popolazzjoni u dawk relatati mal-mediċina.

- **Raġunijiet għal rifjut**

Billi,

Is-CHMP ikkunsidra li bid-data disponibbli bħalissa, mhux possibbli li tinstiet konklużjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' eteplirsien hu pożittiv f'pazjenti DMD b'mutazzjonijiet soġġetti għal exon 51 skipping, billi:

- L-effikaċja ta' eteplirsien baqgħet ma ntwerietx. M'hemm l-ebda data komparattiva b'pazjenti fuq placebo lil hinn minn 24 ġimgħa, u d-data disponibbli għall-pazjenti li qed jiġu kkurati ġejja minn numru limitat ta' pazjenti (n=12). Ma kien hemm l-ebda differenza f'6MWD bejn eteplirsien u l-placebo matul dan il-perjodu ta' 24 ġimgħa kura.
- Id-data komparattiva addizzjonali minn varjetà ta' kontrolli esterni, li għet minn studji u minn popolazzjonijiet differenti, tbat minn limitazzjonijiet importanti relatati man-natura tal-metodoloġija użata (mhux konkorrenti, użata retrospettivament, definita post-hoc). Dan iżid l-inċertezza dwar l-affidabilità ta' tali paraguni aktar milli jipprovdi data li tikkonferma l-effikaċja.
- Għadu mhux magħruf jekk l-espressjoni tal-ammont baxx ħafna ta' distrofina maqtugħa osservata wara l-kura b'eteplirsien tistax tirriżulta f'xi benefiċċju kliniku għall-pazjenti. Għalkemm l-evidenza tal-produtt ta' distrofina maqtugħa tista' tappoġġja l-mekkanizmu ta' azzjoni tal-prodott, hemm bżonn ta' dimostrazzjoni konvinċenti ta' effett funzjonali sostnut biex tiġi appoġġjata d-dikjarazzjoni tal-effikaċja tal-prodott mediċinali fl-indikazzjoni intenzjonata.
- Minħabba n-numru limitat ta' pazjenti esposti għal eteplirsien, il-profil tas-sigurtà għadu ma ġiex ikkaratterizzat sewwa.

Is-CHMP huwa tal-opinjoni li skont l-Artikolu 12 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali msemmi hawn fuq ma ntwerewx b'mod xieraq jew suffiċjenti.

Għaldaqstant, is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-ġoti tal-awtorizzazzjoni kundizzjonali għat-tqegħid fis-suq ta' Exondys.