



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Exondys (eteplirsen)

Uitkomst van heronderzoek

Op 31 mei 2018 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Exondys, bedoeld voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne. De firma die de aanvraag indiende, AVI Biopharma International Ltd, verzocht op 1 juni 2018 om een heronderzoek van het advies van het CHMP.

Na de redenen voor dit verzoek in aanmerking te hebben genomen, onderzocht het CHMP het advies opnieuw en bevestigde het op 20 september 2018 de weigering van de handelsvergunning.

Wat is Exondys?

Exondys is een geneesmiddel dat de werkzame stof eteplirsen bevat. Het zou verkrijgbaar zijn in de vorm van een concentraat voor oplossing voor infusie (indruppeling) in een ader.

Voor welke behandeling was Exondys bedoeld?

Exondys zou worden gebruikt voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne (DMD) bij patiënten vanaf vier jaar met een mutatie (verandering) in het DMD-gen die 'het skippen van exon 51' mogelijk maakt. Dit houdt in dat het DMD-gen van de patiënten een werkende vorm van het dystrofine-eiwit kan aanmaken wanneer een deel van het gen dat wordt aangeduid als exon 51 niet wordt gebruikt.

Exondys werd op 3 december 2008 voor de behandeling van DMD aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame ziekten). Meer informatie over de aanwijzing als weesgeneesmiddel vindt u [hier](#).

Hoe werkt Exondys?

Bij patiënten met DMD wordt het eiwit dystrofine niet aangemaakt. Het geneesmiddel maakt het mogelijk exon 51 te skippen en zo de aanmaak van een verkorte vorm van dystrofine te bevorderen.



Dit verkorte eiwit zal naar verwachting op vergelijkbare wijze werken als normale dystrofine en het lichaam helpen het tekort aan dystrofine te compenseren en zo de symptomen van DMD te verlichten.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De firma overlegde de resultaten van twee hoofdonderzoeken onder 12 jongens van 7 tot 13 jaar oud met DMD die een genetische mutatie hadden die zich leent voor het skippen van exon 51. In het eerste onderzoek werd Exondys gedurende de eerste 24 weken vergeleken met placebo (een schijnbehandeling) en werden alle patiënten vervolgens met Exondys behandeld. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was de verandering in de afstand die de patiënt na 24 weken in zes minuten kon lopen.

Bij het tweede onderzoek, een verlenging van het eerste onderzoek, werden diezelfde patiënten gedurende nog eens vier jaar allemaal behandeld met Exondys.

De firma vergeleek de resultaten van deze onderzoeken ook met diverse historische gegevens.

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP die geleid hebben tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen?

Het CHMP had bedenkingen over het feit dat Exondys in het hoofdonderzoek, waarbij maar 12 patiënten betrokken waren, gedurende slechts 24 weken werd vergeleken met placebo. Tijdens deze 24 weken was er tussen Exondys en placebo geen betekenisvol verschil in de afstand die de patiënt in zes minuten kon lopen. De methoden voor het vergelijken van de resultaten van de hoofdonderzoeken met historische gegevens waren niet toereikend om de werkzaamheid van het geneesmiddel te kunnen aantonen. Het CHMP was van mening dat er meer gegevens nodig waren om te kunnen aantonen dat de zeer lage hoeveelheden verkorte dystrofine die als gevolg van de behandeling met Exondys worden aangemaakt, relevante blijvende voordelen opleveren voor de patiënt.

Het CHMP was derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van Exondys bij de behandeling van DMD niet kon worden vastgesteld, en adviseerde de handelsvergunning te weigeren. De weigering van het CHMP werd bevestigd na heronderzoek.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven?

De firma deelde het CHMP mee dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische proeven met Exondys.

Indien u deelneemt aan een klinische proef en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts in het onderzoek.