

Aneks

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Exondys po ponownej ocenie

- **Kwestie jakości**

Jakość tego produktu uważa się za dopuszczalną, jeżeli jest stosowany zgodnie z warunkami określonymi w proponowanej ChPL. Aspekty fizykochemiczne i biologiczne istotne dla jednolitego efektu klinicznego produktu zostały przeanalizowane i są kontrolowane w sposób zadowalający. W momencie wydania opinii nie stwierdzono nieuregulowanych kwestii w zakresie jakości substancji czynnej ani produktu leczniczego.

- **Kwestie skuteczności**

Dane dotyczące tego wniosku przekazano na podstawie 24-tygodniowego randomizowanego badania fazy IIb, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie 201) oraz przedłużenia tego badania prowadzonego metodą otwartej próby (badanie 202) z udziałem łącznie 12 pacjentów z dystrofią mięśniową typu Duchenne'a (DMD). W pierwotnej analizie tego kluczowego badania uzyskano 24-tygodniowe porównanie jedynie dla 4 pacjentów stosujących eteplirsen poddanych ekspozycji na proponowaną dawkę 30mg/kg/tydzień w porównaniu z placebo (n=4) i dodatkowo 4 pacjentów poddanych ekspozycji na dawkę 50 mg/kg/tydzień, u których nie zaobserwowano różnicy pod względem 6MWD. Następnie dokonano dłuższych porównań (do 4 lat) z 12 pacjentami z DMD przyjmującymi eteplirsen w stosunku do określonych post-hoc, zewnętrznych i niejednoczesnych kohort (włoski rejestr chorych na DMD Telethon i Leuven Neuromuscular Reference Center Registry) w przedłużeniu badania prowadzonym metodą otwartej próby. W obu grupach (pacjenci leczeni eteplirsenem i nieleczeni kontrolni pacjenci zewnętrzni) nastąpiło pogorszenie chodzenia. Wyraźniejsze pogorszenie zaobserwowano w zewnętrznej grupie kontrolnej (zarówno w grupie kontrolnej podatnej na omijanie eksonu 51 (ang. „exon 51 skipping”), jak i w grupie pacjentów podatnej na omijanie dowolnego eksonu) niż u pacjentów leczonych eteplirsenem. Rozdział między krzywymi jest wyraźny w 3. roku (3. rok – 144 metry, $p=0,0055$; 4. rok – 161 metrów, $p=0,0007$). Na poziomie indywidualnym widoczna jest zmienność między pacjentami, a rozdział między grupami nie jest tak wyraźny. Trend na korzyść pacjentów leczonych eteplirsenem zaobserwowano pod względem utraty chodzenia (2/12 w przypadku pacjentów leczonych eteplirsenem w stosunku do 10/13 wśród zewnętrznych pacjentów kontrolnych w 4. roku), North Star Ambulatory Assessment i zdolności do podnoszenia się z pozycji leżącej.

Główne ograniczenia zbioru danych wynikają z ograniczonej liczby pacjentów w grupie (co utrudnia możliwość interpretacji wyników badania) oraz z czasu trwania fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo (6 miesięcy). Dodatkowe przedstawione dane z fazy prowadzonej metodą otwartej próby, 4-letniego okresu leczenia, nie umożliwiają wyciągnięcia przekonujących wniosków co do istotnego działania eteplirsenu w tej populacji. Bez odpowiedniej jednoczesnej kontroli nie można stwierdzić, że wyniki odzwierciedlają rzeczywistą i istotną klinicznie zmianę (spowolnienie progresji) w przebiegu choroby. Porównanie z zewnętrzną kohortą kontrolną z baz danych przebiegu choroby bez leczenia wykazuje braki metodologiczne i jego wyniki można uznać wyłącznie za badawcze lub wspomagające. Wnioskodawca określił post-hoc kilka kontroli zewnętrznych, które wykorzystano do różnych porównań. Potencjalne źródła błędu systematycznego z wykorzystaniem tej strategii poważnie wpływają na wiarygodność podzbiorów i porównań oraz wyciągnięte z nich wnioski. Jest to jeszcze bardziej znaczące w przypadku retrospektywnego doboru kontroli zewnętrznych. Ogólnie strategia ta zamiast dostarczyć potwierdzających porównań zwiększa niepewność co do wyników.

Podczas wstępnej oceny CHMP prowadzono trzy dodatkowe badania kliniczne w celu dostarczenia dodatkowych danych na poparcie wniosku. Udostępniona została analiza cząstkowa dla jednego z nich, PROMOVI (badanie 301) – wieloośrodkowego badania prowadzonego metodą otwartej próby u chorych na DMD z genetycznym potwierdzeniem DMD z delecją eksonów podatnych na omijanie eksonu 51.

Dokonano porównania między nieleczoną grupą kontrolną chorych na DMD podatnych na omijanie eksonu innego niż ekson 51. Nie stwierdzono istotnych różnic w klinicznych punktach końcowych między pacjentami leczonymi eteplirsenem a pacjentami nieleczonymi. Uznano ograniczenie wynikające z niewielkiej liczebności, ale fakt, że jest to wynik dla niewielkiej liczby pacjentów nie zmniejsza niepewności związanej z zaobserwowanymi wynikami. Jak wcześniej wspomniano, dodatkowe porównania post-hoc z innymi kontrolami zewnętrznymi również mają swoje ograniczenia. Przedstawiono porównanie w stosunku do innej zewnętrznej i niejednoczesnej kohorty (chorzy na DMD przyjmujący placebo z badania kluczowego innego produktu leczniczego) zarówno dla całej populacji, jak i ograniczonej do pacjentów z DMD potrafiących przejść od 300 do 450 m, i stwierdzono tam podobne braki w stosunku do porównywanych grup.

Pod względem farmakodynamicznej weryfikacji koncepcji wykazano umiarkowane zwiększenie produkcji dystrofiny (uciętej) u niektórych pacjentów, natomiast u niektórych z nich nie wykryto takiej produkcji. Z uwagi na to, że minimalna ilość ekspresji uciętej dystrofiny konieczna do uzyskania istotnej klinicznie korzyści pozostaje nieznana, dane te mają głównie wartość wspomagającą dla proponowanego mechanizmu działania produktu.

Wnioskodawca zwrócił się o wydanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie twierdzenia, że wniosek spełnia wszystkie wymagania rozporządzenia (WE) nr 507/2006. CHMP stwierdził jednak, że produkt leczniczy nie spełnia wszystkich kryteriów podanych w art. 4 ust. 1 rozporządzenia, np. obecnego stosunku korzyści do ryzyka nie można uznać za dodatni na podstawie dostępnych, przedstawionych danych.

- **Kwestie bezpieczeństwa**

Ocena profilu bezpieczeństwa eteplirsenu była utrudniona przez ograniczenia bazy danych dotyczących bezpieczeństwa. Jedyne dane porównawcze pochodzą z badania 201 (n=12), w którym 4 pacjentom losowo przydzielono dawkę 30 mg/kg, 4 dawkę 50 mg/kg, a 4 placebo przez 24 tygodnie. Dostępne są dane z przedłużenia badania 202, w którym zaledwie 6 pacjentów leczono eteplirsenem, 30 mg/kg a 6 eteplirsenem w dawce 50 mg/kg przez około 3 kolejne lata. Ten mały i pozyskany w sposób nieporównawczy zbiór danych uniemożliwia ocenę długoterminowego bezpieczeństwa. Z tego względu dane dotyczące bezpieczeństwa należy interpretować ostrożnie, wykluczając jakiegokolwiek pewne wnioski co do profilu bezpieczeństwa produktu.

U wszystkich pacjentów (100%) uczestniczących w badaniu kluczowym i około 50% pacjentów leczonych dowolną dawką eteplirsenu zgłoszono zdarzenia niepożądane, głównie hipokaliemię, kontaktowe zapalenie skóry, ból jamy ustnej i gardła, ból podczas zabiegu, wymioty, zaburzenia równowagi i kaszel. Porównanie z pacjentami nieleczonymi jest trudne, ponieważ jedynie 4 pacjentów przyjmowało placebo przez 24 tygodnie.

Do oceny długoterminowej dane dotyczące bezpieczeństwa są dostępne jedynie dla małego zbioru pacjentów (6 przyjmujących eteplirsen w dawce 30 mg/kg i 6 w dawce 50 mg/kg). Brak grupy kontrolnej otrzymującej placebo uniemożliwia wyciągnięcie wniosków. Stwierdzono jeden epizod zapalenia mięśnia sercowego z nietypowym obrazem klinicznym u jednego pacjenta przyjmującego eteplirsen w dawce 30 mg/kg.

Co do wyników badań laboratoryjnych, główny problem stanowi białkomocz, który obserwowano już w badaniach nieklinicznych. Stwierdzono też inne wyniki, obserwowane w przypadku innych oligonukleotydów antysensowynych, takie jak wzrost stężenia transaminaz.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa eteplirsenu nie został dokładnie opisany. Ograniczenia wielkości bazy danych uniemożliwiają określenie częstych zdarzeń niepożądanych ($\geq 10\%$), a brak grupy porównawczej przyjmującej placebo uniemożliwia oddzielenie zdarzeń niepożądanych związanych z chorobą lub wiekiem populacji od zdarzeń związanych z lekiem.

- **Podstawy decyzji odmownej**

Zważywszy, że:

CHMP uznał, że na podstawie aktualnie dostępnych danych nie można stwierdzić, że stosunek korzyści do ryzyka dla eteplirsenu jest dodatni dla pacjentów z DMD z mutacjami podatnymi na omijanie eksonu 51, ponieważ:

- Nadal nie wykazano skuteczności eteplirsenu. Brak jest danych porównawczych dla pacjentów stosujących placebo przez okres dłuższy niż 24 tygodnie, a dostępne dane dla pacjentów przyjmujących leczenie pochodzą od ograniczonej liczby pacjentów ($n=12$). Nie stwierdzono różnicy pod względem 6MWD między eteplirsenem a placebo w ciągu 24-tygodniowego okresu leczenia.
- Przedstawione dodatkowe dane porównawcze dla różnych kontroli zewnętrznych, pochodzące z różnych badań i populacji, niosą ze sobą istotne ograniczenia związane z charakterem stosowanej metodyki (niejednoczesne, wybrane retrospektywnie, określone post-hoc). Zamiast dostarczyć danych potwierdzających co do skuteczności, zwiększa to niepewność w stosunku do rzetelności takich porównań.
- Nie wiadomo, czy ekspresja zaobserwowanej bardzo niewielkiej ilości uciętej dystrofiny po leczeniu eteplirsenem może przekładać się na jakiegokolwiek korzyści kliniczne dla pacjentów. Pomimo że dowody wytwarzania uciętej dystrofiny mogą potwierdzać mechanizm działania produktu, konieczne jest przekonujące udowodnienie trwałego efektu czynnościowego dla potwierdzenia wniosku co do skuteczności produktu leczniczego w proponowanym wskazaniu.
- Z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów poddanych ekspozycji na eteplirsen profil bezpieczeństwa wciąż nie jest dokładnie określony.

CHMP stwierdza, że zgodnie z art. 12 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 skuteczność i bezpieczeństwo wyżej wymienionego produktu leczniczego nie zostały wykazane w sposób właściwy ani wystarczający.

Z tego względu CHMP zaleca odmowę wydania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Exondys.