

Príloha

**Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené Európskou agentúrou pre
lieky**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Exondys po opätovnom preskúmaní

- **Otázky kvality**

Kvalita tohto lieku sa považuje za prijateľnú, ak sa používa v súlade s podmienkami uvedenými v navrhnutom súhrne charakteristických vlastností lieku. Skúmali sa fyzikálnochemické a biologické aspekty týkajúce sa jednotného klinického účinku lieku a zistilo sa, že sú uspokojivým spôsobom kontrolované. V čase vydania stanoviska neostali nevyriešené žiadne otázky týkajúce sa kvality účinnej látky alebo lieku.

- **Otázky účinnosti**

Pre túto žiadosť boli predložené klinické údaje z randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej 24-týždňovej štúdie vo fáze IIb (štúdia 201) a otvorenej predĺženej štúdie 202 zahŕňajúcej celkovo 12 pacientov s DMD. Výsledkom primárnej analýzy hlavného skúšania bolo 24-týždňové porovnanie len štyroch pacientov používajúcich eteplirsenu v navrhutej dávke 30 mg/kg/týždeň v porovnaní s placebom ($n = 4$), a ďalších štyroch pacientov dostávajúcich dávku 50 mg/kg/týždeň, pričom sa nepozoroval žiaden rozdiel vo vzdialenosti 6MWD. Potom sa uskutočnili dlhšie porovnania (max. 4 roky) s 12 pacientmi s DMD používajúcimi eteplirsenu v porovnaní s dvomi *post-hoc* definovanými externými a nesúbežnými kohortami (registre Italian Telethon DMD Registry a Leuven Neuromuscular Reference Center Registry) v otvorenej predĺženej štúdii. V oboch skupinách (pacienti liečení eteplirsenu a neliečení externí kontrolní pacienti) sa pozorovalo zhoršenie chôdze. Výraznejšie zhoršenie sa pozorovalo v externých kontrolných skupinách (kontrolná skupina pacientov so schopnosťou preskočiť exón 51 aj kontrolná skupina pacientov so schopnosťou preskočiť ktorýkoľvek exón) v porovnaní s pacientmi liečenými eteplirsenu. Rozdiel v krivkách je viditeľný v 3. roku (3. rok – 144 metrov, $p = 0,0055$; 4. rok – 161 metrov, $p = 0,0007$). Variabilita medzi pacientmi na individuálnej úrovni je očividná a rozdiel medzi skupinami nie je taký jednoznačný. Pozoroval sa trend lepších výsledkov u pacientov liečených eteplirsenu, pokiaľ ide o stratu schopnosti chôdze (2/12 u pacientov liečených eteplirsenu v porovnaní s 10/13 u externých kontrolných pacientov vo 4. roku), výsledky hodnotenia na stupnici North Star Ambulatory Assessment a schopnosť vstať z polohy ležmo.

Hlavné nedostatky v súbore údajov vyplývajú z obmedzeného počtu pacientov v ramenách štúdie (čo prekáža interpretovateľnosti výsledkov štúdie) a z trvania fázy kontrolovanej placebom (6 mesiacov). Ďalšie predložené údaje z otvorenej fázy 4-ročného obdobia liečby neumožňujú vyvodiť presvedčivý záver o významnom účinku eteplirsenu v tejto populácii. Bez príslušnej súbežnej kontroly nemožno vyvodiť záver, že výsledky odzrkadľujú pravdivú a klinicky významnú zmenu (spomalenie progresie) v priebehu ochorenia. Porovnanie s externou kontrolnou kohortou z databáz prirodzenej histórie má metodické nedostatky a jeho výsledky možno považovať len za prieskumné, resp. podporné. Žiadateľ definoval *post-hoc* niekoľko externých kontrolných pacientov, ktorí sa použili pre rôzne porovnania. Možné príčiny odchýlky pri použití tejto stratégie závažne ovplyvňujú spoľahlivosť podskupín a porovnaní a z nich vyvedené závery. To je ešte relevantnejšie v prípade, že externí kontrolní pacienti sú vyberaní retrospektívne. Táto stratégia vo všeobecnosti zvyšuje neistotu súvisiacu s výsledkami namiesto poskytnutia ubezpečujúcich porovnaní.

Počas posudzovania výborom CHMP sa uskutočnili ďalšie tri klinické štúdie s cieľom poskytnúť ďalšie údaje na podporu žiadosti. Pre jednu z nich bola k dispozícii predbežná analýza, a to pre štúdiu 301 PROMOVI, otvorenú, multicentrickú štúdiu, na ktorej sa zúčastnili pacienti s DMD s geneticky potvrdenou DMD s deléciami exónov so schopnosťou preskočiť exón 51. Porovnanie sa uskutočnilo s kontrolným ramenom neliečených pacientov s DMD so schopnosťou preskočiť iný exón, ako je exón 51. Medzi pacientmi liečenými eteplirsenu a neliečenými pacientmi sa nepozorovali významné rozdiely v klinických parametroch. Aj po zohľadnení obmedzenia v dôsledku malého počtu pacientov pretrváva neistota, pokiaľ

ide o spoľahlivosť pozorovaných výsledkov. Ďalšie *post-hoc* porovnania s inými externými kontrolnými pacientmi majú takisto svoje hranice, ako už bolo uvedené. Bolo predložené porovnanie s inou externou a nesúbežnou kohortou (pacienti s DMD užívajúci placebo v hlavnom skúšaní iného lieku) pre celú populáciu a populáciu obmedzenú na pacientov s DMD, ktorí prejdú 300 až 450 metrov, pričom sa zistili podobné nedostatky, pokiaľ ide o porovnávacie skupiny.

Pokiaľ ide o farmakodynamický dôkaz konceptu, u niektorých pacientov sa preukázalo mierne zvýšenie produkcie (skráteneho) dystrofínu, zatiaľ čo u niektorých z nich sa nezistila žiadna produkcia. Keďže minimálna úroveň expresie skráteneho dystrofínu, ktorá je potrebná na dosiahnutie klinicky významného prínosu, stále nie je známa, hodnota týchto údajov spočíva najmä v podpore navrhnutého mechanizmu účinku lieku.

Žiadateľ požiadal o vydanie povolenia na uvedenie na trh s podmienkou na základe svojho tvrdenia, že žiadosť spĺňa všetky požiadavky nariadenia (ES) č. 507/2006. Výbor CHMP však dospel k záveru, že liek nespĺňa všetky kritériá uvedené v článku 4 ods. 1 uvedeného nariadenia, pretože napriek tomu, že sa uznáva potreba lieku na túto chorobu, pomer prínosu a rizika lieku v súčasnosti na základe dostupných predložených údajov nemožno považovať za pozitívny.

- **Otázky bezpečnosti**

Posúdenie bezpečnostného profilu eteplirsenu sťažili obmedzenia bezpečnostnej databázy. Jediné porovnávacie údaje pochádzajú zo štúdie 201 (n = 12), v ktorej boli randomizovaní štyria pacienti na dávku 30 mg/kg, štyria na dávku 50 mg/kg a štyria na užívanie placebo počas 24 týždňov. K dispozícii sú údaje z predĺženej štúdie 202, v ktorej bolo eteplirsenom liečených len šesť pacientov v dávke 30 mg/kg a šesť pacientov bolo liečených eteplirsenom v dávke 50 mg/kg približne ďalšie tri roky. Vzhľadom na tento malý súbor údajov, ktorý bol získaný nekomparatívnym spôsobom, nemožno vyhodnotiť dlhodobú bezpečnosť. Bezpečnostné údaje sa musia interpretovať opatrne a spoľahlivé závery o bezpečnostnom profile lieku preto nie sú možné.

Všetci pacienti (100 %) zaradení do hlavného skúšania a okolo 50 % všetkých pacientov liečených ktoroukoľvek dávkou eteplirsenu hlásilo nežiaduce účinky, najmä hypokaliémiu, kontaktnú dermatitídu, orofaryngeálnu bolesť, procedurálnu bolesť, vracanie, poruchu rovnováhy a kašeľ. Porovnanie s neliečenými pacientmi je problematické, keďže len štyria pacienti užívali placebo počas 24 týždňov.

Pokiaľ ide o posúdenie dlhodobej bezpečnosti, bezpečnostné údaje sú dostupné len pre malý súbor pacientov (6 pacientov užívajúcich eteplirsenu v dávke 30 mg/kg a 6 pacientov užívajúcich eteplirsenu v dávke 50 mg/kg). Neprítomnosť kontrolného ramena pacientov užívajúcich placebo bráni vyvodu akýchkoľvek záverov. U jedného pacienta užívajúceho eteplirsenu v dávke 30 mg/kg sa zistila jedna udalosť myokarditídy s atypickými prejavmi.

Pokiaľ ide o laboratórne zistenia, hlavnou výhradou je proteinúria, ktorá sa už pozorovala v neklinických štúdiách. Identifikovali sa aj ďalšie zistenia, ktoré sa už pozorovali v prípade iných antisense oligonukleotidov, ako je zvýšenie hladiny transamináz.

Bezpečnostný profil eteplirsenu preto nebol dôkladne opísaný. Obmedzená veľkosť databázy neumožňuje identifikovať časté nežiaduce účinky ($\geq 10\%$) a vzhľadom na neprítomnosť porovnávacieho ramena pacientov užívajúcich placebo nemožno rozlíšiť nežiaduce účinky súvisiace s ochorením alebo vekom populácie od nežiaducich účinkov súvisiacich s liekom.

- **Odôvodnenie zamietnutia**

Keďže

výbor CHMP usúdil, že na základe údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, nemožno vyvodiť záver, že pomer prínosu a rizika eteplirsenu u pacientov s DMD s mutáciami so schopnosťou preskočiť exón 51 je pozitívny, pretože:

- Účinnosť eteplirsenu sa nepreukázala. K dispozícii nie sú porovnávacie údaje od pacientov užívajúcich placebo dlhšie ako 24 týždňov a dostupné údaje o liečených pacientoch sú odvodené len z obmedzeného počtu pacientov ($n = 12$). Počas tohto 24-týždňového obdobia liečby sa nepozoroval žiadny rozdiel vo vzdialenosti 6MWD medzi eteplirsenom a placebom.
- Ďalšie predložené porovnávacie údaje od rôznych externých kontrolných pacientov odvodené z rôznych štúdií a populácií majú výrazné nedostatky súvisiace s povahou použitej metodiky (nesúbežní kontrolní pacienti, vybraní retrospektívne, definovaní *post-hoc*). Namiesto toho, aby boli poskytnuté potvrdzujúce údaje o účinnosti, sa tým sa len zvyšuje neistota, pokiaľ ide o spoľahlivosť takýchto porovnaní.
- Nie je známe, či sa expresia pozorovaného veľmi malého množstva skráteného dystrofínu po liečbe eteplirsenom môže premietnuť do akéhokoľvek klinického prínosu pre pacientov. Hoci dôkazy o produkcii skráteného dystrofínu môžu podporiť mechanizmus účinku lieku, na podporu nárokovanej účinnosti lieku v určenej indikácii je potrebné presvedčivo preukázať trvalý funkčný účinok.
- Vzhľadom na obmedzený počet pacientov vystavených eteplirsenu nebol bezpečnostný profil dôkladne doložený.

Výbor CHMP dospel k stanovisku, že podľa článku 12 nariadenia (ES) č. 726/2004 neboli účinnosť a bezpečnosť uvedeného lieku náležite ani dostatočne preukázané.

Výbor CHMP preto odporučil zamietnuť vydanie povolenia na uvedenie lieku Exondys na trh s podmienkou.