

Bilaga

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Exondys efter förnyad prövning

- **Kvalitetsfrågor**

Kvaliteten på denna produkt anses godtagbar då den används i enlighet med villkoren i den föreslagna produktresumén. De fysikalisk-kemiska och biologiska aspekterna av läkemedlets enhetliga kliniska egenskaper har undersökts och kontrolleras på ett tillfredsställande sätt. Vid tiden för yttrandet finns det inga obesvarade frågor om kvaliteten på den aktiva substansen eller läkemedlet.

- **Effektfrågor**

För denna ansökan tillhandahölls kliniska uppgifter från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 24-veckors fas IIb-studie (studie 201) och dess öppna förlängningsstudie 202 som totalt omfattade 12 patienter med DMD (Duchennes muskeldystrofi). Primäranalysen av denna pivotala prövning gav en 24-veckors jämförelse av endast 4 eteplirsens-behandlade patienter som exponerades för den föreslagna dosen på 30 mg/kg/vecka mot placebo (n=4), och dessutom 4 patienter som exponerades för 50 mg/kg/vecka, där ingen skillnad sågs i 6MWD. Därefter utfördes längre jämförelser (upp till 4 år) med 12 eteplirsens-behandlade DMD-patienter mot två post hoc-definierade, externa och icke-samtidiga kohorter (det italienska Telethon DMD-registret och Leuvens neuromuskulära referenscenterregister) i en öppen förlängningsstudie. Båda grupperna (eteplirsens-behandlade patienter och obehandlade externa kontroller) upplevde en nedgång i mobiliteten. En tydligare försämring sågs i de externa kontrollgrupperna (både den kontrollgrupp som var behandlingsbar med "exon 51 skipping" och den med patienter som var behandlingsbara med vilken "exon skipping" som helst) än hos eteplirsens-behandlade patienter. Separationen mellan kurvorna är uppenbar vid år 3 (år 3 – 144 meter, $p=0,0055$; år 4 – 161 meter, $p=0,0007$). På individnivå är variationen mellan patienter uppenbar och separationen mellan grupperna inte så tydlig. En tendens till fördel för eteplirsens-behandlade patienter sågs vid bristande mobilitet (2/12 hos eteplirsens-behandlade patienter mot 10/13 hos externa kontroller vid år 4), North Star Ambulatory Assessment och förmåga att resa sig upp från liggande på rygg.

De främsta begränsningarna i uppsättningen data är en följd av det begränsade antalet patienter per kontrollarm (som hindrar tolkningen av studieresultaten) och av längden på den placebokontrollerade fasen (6 månader). De ytterligare uppgifter som tillhandahölls från den öppna fasen, med 4 års behandlingstid, leder inte till någon övertygande slutsats om en relevant effekt av eteplirsens i denna population. Utan en lämplig samtidig kontroll kan inte slutsatsen dras att resultaten återger en sann och kliniskt meningsfull förändring (bromsad progression) under sjukdomsförloppet. Jämförelsen med en extern kontrollkohort från databaser över naturlig sjukdomshistoria är behäftad med metodologiska brister, och dess resultat kan bara ses som utforskande eller understödjande. Sökanden har post hoc definierat flera externa kontroller som har använts för olika jämförelser. De möjliga källorna till systematiska fel med denna strategi har en avsevärd påverkan på undergruppernas och jämförelsernas tillförlitlighet, och de slutsatser som dras av dessa. Detta är ännu mer relevant när de externa kontrollerna väljs retrospektivt. Denna strategi ökar i allmänhet resultatens osäkerhet, istället för att ge tillförlitliga jämförelser.

Under CHMP:s första bedömning utfördes ytterligare tre kliniska studier, för att tillföra fler data till stöd för ansökan. En interimsanalys blev tillgänglig för en av dessa, PROMOV1-studien (studie 301), en öppen multicenterstudie utförd på DMD-patienter med genetiskt bekräftad DMD med exondeletioner som var behandlingsbara med "exon 51 skipping". Jämförelse gjordes med en obehandlad kontrollarm med DMD-patienter som var behandlingsbara med "exon skipping" med en annan exon än exon 51. Det fanns inga signifikanta skillnader i de kliniska effektmåtten mellan patienter behandlade med eteplirsens och obehandlade patienter. Begränsningen till följd av de låga antalen medges, men att den är en följd av de fåtaliga patienterna minskar inte osäkerheten kring de observerade resultaten. Ytterligare post hoc-

jämförelser med andra externa kontroller har även sina begränsningar, som tidigare nämnts. En jämförelse tillhandahölls med en annan extern och icke-samtidig kohort (DMD-patienter som fick placebo från den pivotala prövningen av ett annat läkemedel) för både hela populationen och den som var begränsad till de DMD-patienter som kunde gå mellan 300 och 450 m. Liknande brister vad gäller jämförelsegrupperna identifierades där.

Vad gäller det farmakodynamiska koncepttestet har en måttlig ökning av produktionen av dystrofin (trunkerad) visats för vissa patienter, samtidigt som ingen produktion sågs hos flera av dem. Eftersom storleken på den minsta uttryckta mängden trunkerad dystrofin som krävs för att uppnå en kliniskt relevant nytta fortfarande är okänd, är värdet av dessa uppgifter främst att fungera som ett stöd för produktens föreslagna verkningsmekanism.

Sökanden begärde ett villkorligt godkännande för försäljning baserat på sitt påstående att deras ansökan uppfyller samtliga krav i förordning (EG) nr 507/2006. CHMP fann dock att läkemedlet inte uppfyller alla kriterier i artikel 4.1 i förordningen t.ex. att det nuvarande nytta-riskförhållandet inte kan anses vara positivt utifrån de tillgängliga inlämnade uppgifterna.

- **Säkerhetsfrågor**

Bedömningen av eteplirsens säkerhetsprofil hindrades av säkerhetsdatabasens begränsningar. De enda jämförande uppgifterna kommer från studie 201 (n=12), där 4 patienter randomiserades till 30 mg/kg, 4 till 50 mg/kg och 4 till placebo under 24 veckor. Det finns tillgängliga data från förlängningsstudie 202 vid vilken endast 6 patienter behandlades med eteplirsen 30 mg/kg och 6 med eteplirsen 50 mg/kg under cirka 3 ytterligare år. Denna begränsade uppsättning data som erhållits på ett icke-jämförande sätt omöjliggör bedömningen av långsiktig säkerhet. Säkerhetsuppgifterna måste därför tolkas med försiktighet, och hindrar alla robusta slutsatser om produktens säkerhetsprofil.

Alla patienter (100 procent) i den pivotala prövningen och cirka 50 procent av alla patienter som behandlades med någon dos av eteplirsen rapporterade biverkningar, främst hypokalemi, kontaktdermatit, orofaryngeal smärta, smärta vid förfarandet, kräkning, balansstörning och hosta. Jämförelse med obehandlade patienter är problematisk, då endast 4 patienter fick placebo i 24 veckor.

För bedömningen av långsiktig säkerhet finns det säkerhetsuppgifter för bara en liten uppsättning patienter (6 som fick 30 mg/kg eteplirsen och 6 som fick 50 mg/kg). Avsaknaden av en placebokontrollerad arm gör att inga slutsatser kan dras. En myokardihändelse med atypisk presentation fastställdes hos en patient som fick eteplirsen 30 mg/kg.

Vad gäller laboratoriefynden är proteinuri den största farhågan, som redan setts i icke-kliniska studier. Andra fynd som redan setts för andra antisens-oligonukleotider, såsom förhöjda transaminaser, har också fastställts.

Sammanfattningsvis har ingen grundlig karakterisering gjorts av eteplirsens säkerhetsprofil. Begränsningen av databasens storlek gör att det inte går att identifiera ofta förekommande biverkningar (≥ 10 procent), och avsaknaden av en jämförande placeboarm gör att det inte är möjligt att skilja mellan negativa händelser förknippade med sjukdomen eller populationens ålder och dem som är förknippade med läkemedlet.

- **Skäl till avslag**

Skälen är som följer:

CHMP fann att de för närvarande tillgängliga uppgifterna inte möjliggör slutsatsen att nytta-riskförhållandet för eteplirsen är positivt hos DMD-patienter med mutationer som är behandlingsbara med "exon 51 skipping", på grund av följande:

- Eteplirsens effekt har fortfarande inte påvisats. Det finns inga jämförande uppgifter med patienter som fick placebo bortom 24 veckor och de tillgängliga uppgifterna för behandlade patienter har hämtats från endast ett begränsat antal patienter (n=12). Det fanns ingen skillnad i 6MWD mellan eteplirsens och placebo under denna 24 veckor långa behandlingsperiod.
- De kompletterande jämförande uppgifter som lämnades från flera olika externa kontroller, hämtade från olika studier och populationer, lider av betydande begränsningar förknippade med typen av använd metod (icke-samtidig, retrospektivt vald, post hoc-definierad). Detta ger en ökad osäkerhet vad gäller sådana jämförelsers tillförlitlighet, istället för att ge bekräftande data för effekt.
- Det är fortfarande inte känt om uttrycket av den mycket låga mängden trunkerad dystrofin som setts efter behandling med eteplirsens omsätts i någon klinisk nytta för patienter. Även om beläggen för trunkerad dystrofinproduktion kan stödja produktens verkningsmekanism, måste övertygande bevis lämnas för en kvarstående funktionell effekt för att stödja påståendet om läkemedlets effekt vid den avsedda indikationen.
- Eftersom antalet patienter som exponerats för eteplirsens är begränsat har fortfarande ingen grundlig karakterisering gjorts av säkerhetsprofilen.

CHMP anser i enlighet med artikel 12 i förordning (EG) nr 726/2004 att effekten och säkerheten för ovanstående läkemedel inte har styrkts på ett lämpligt eller tillräckligt sätt.

Av denna anledning har CHMP rekommenderat att det villkorliga godkännandet för försäljning avslås för Exondys.