

## **Annexe**

### **Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments**

## Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

### Résumé général de l'évaluation scientifique de Raxone

- Qualité

Au moment de l'adoption de l'avis, il n'y avait pas questions en suspens concernant la qualité du principe actif ou du médicament.

La qualité du produit est jugée acceptable. Les aspects physicochimiques et biologiques importants pour les performances cliniques uniformes du produit ont été étudiés et sont contrôlés de façon satisfaisante.

- Aspects non cliniques

L'idébénone est un analogue de synthèse de l'ubiquinone (coenzyme Q10) et fonctionne comme un transporteur d'électrons dans la chaîne mitochondriale de transport d'électrons, inhibe la peroxydation des lipides et protège les membranes cellulaires et les mitochondries contre les dommages oxydatifs. Le mode d'action proposé pour l'idébénone est qu'elle est réduite par le complexe I en idébénone-2H, qui peut transférer des électrons au complexe III, facilitant ainsi la formation d'ATP. Le mécanisme d'action de l'idébénone dans la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) n'est pas entièrement élucidé. Par conséquent, l'efficacité dans l'indication revendiquée doit être démontrée sur la base de résultats cliniques, car les données précliniques ne sont pas concluantes à cet égard.

Les données non cliniques ne suscitent pas d'inquiétude concernant la sécurité pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles portant sur la sécurité pharmacologique, la toxicité à doses répétées, la génotoxicité, le potentiel carcinogène, la toxicité pour la reproduction et le développement.

- Questions relatives à l'efficacité

L'étude RHODOS, une étude contrôlée contre placebo menée chez des patients atteints de NOHL, est la seule étude pivot présentée par le demandeur et constitue la principale base d'éléments étayant l'efficacité et la sécurité de l'idébénone dans le traitement des patients souffrant de NOHL. Elle a été conçue initialement comme une étude exploratoire, avant d'être ensuite validée en tant qu'étude de confirmation plus large. En raison des difficultés de recrutement de patients présentant cette maladie et après consultation du groupe de travail Conseil scientifique (SAWP, *Scientific Advice Working Party*) et des agences nationales, l'étude a été modifiée pour être utilisée comme essai «pivot» à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché du produit. En gardant à l'esprit ces caractéristiques importantes, il convient de souligner qu'une étude contrôlée contre placebo est une conception peu fréquente pour une maladie aussi rare et confère à l'étude une plus grande valeur scientifique.

Les patients inclus dans l'étude hébergeaient l'une de trois mutations pathogènes de l'ADN mitochondrial (G11778A, G3460A et T14484C), que portent la grande majorité des patients européens atteints de NOHL. 85 patients ont été randomisés, parmi lesquels 53 patients au total ont été traités par l'idébénone à raison de 900 mg/jour et 29 patients ont reçu un placebo pendant 24 semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité, meilleure récupération, n'a pas atteint la signification statistique ( $p = 0,291$ ) et la différence d'acuité visuelle (AV) entre les bras de traitement n'était pas cliniquement importante (3 lettres en faveur de l'idébénone).

Le critère clé secondaire, meilleure acuité visuelle, est considéré comme étant de plus grande importance clinique. Pour ce critère, il a été montré que l'effet n'était pas statistiquement

significatif, ni cliniquement important (logMAR de - 0,120 et différence de 6 lettres; la valeur de p était de 0,078).

Les autres arguments présentés pour justifier les revendications d'efficacité reposaient sur des données issues de la littérature.

Les résultats des études de Mashima et Carelli montrent une tendance positive similaire pour l'effet de l'idébénone chez les patients souffrant de NOHL. Il faut cependant reconnaître que l'utilisation de données issues de la littérature a ses limites, qui résultent du biais de publication.

Au cours de la procédure, le demandeur a revu la définition de la population cible, pour la faire correspondre à des patients se présentant pour un traitement au cours de l'année suivant l'apparition de symptômes, quel que soit le type de mutation. La nouvelle population cible était un sous-groupe prédéfini analysé dans le protocole RHODOS. Il s'agit d'un petit sous-groupe de 28 patients (19 traités par l'idébénone). Il a été observé un effet cliniquement important de 17 lettres pour le critère meilleure AV (principal critère secondaire d'évaluation). Ce résultat a atteint la signification statistique et il a donc été considéré que l'efficacité était démontrée pour le principal critère secondaire d'évaluation sur la base des résultats observés chez des patients dont la maladie était apparue dans l'année, indépendamment du type de mutation dans l'ADN mitochondrial (population cible).

Le CHMP a émis des réserves quant à la véritable nature de l'effet mesuré. Une évolution naturelle favorable de la maladie chez les patients atteints de NOHL n'est pas attendue. Cependant, une amélioration a été signalée chez certains patients du groupe idébénone avant qu'ils aient été traités, même si cela ne modifiait pas l'effet global observé dans l'étude RHODOS.

Le demandeur a identifié le patient 23 (mutation G11778A), qui a gagné spontanément en acuité visuelle avant le début de l'étude. Pour des raisons médicales, le patient 23 a été exclu des analyses finales réalisées dans la population cible identifiée. Bien que l'exclusion du patient 23 des analyses d'efficacité puisse être considérée comme étant acceptable, l'effet puissant de l'inclusion ou de l'exclusion du patient 23 sur les résultats de l'analyse d'efficacité est un élément indiquant dans quelle mesure un tel facteur confondant (par exemple une régression spontanée) peut influencer sur les résultats obtenus dans la population cible.

Les incertitudes ci-dessus ont également été exprimées par un groupe d'experts, réuni à la demande du CHMP. En raison de données insuffisantes, le groupe d'experts n'a pas non plus pu indiquer si l'effet de l'idébénone observé dans la population globale des patients atteints de NOHL est biologiquement plausible. De plus, les experts ont considéré que le résultat observé était un effet fonctionnel important d'un point de vue clinique, bien que le nombre de patients soit si faible qu'ils n'ont pas pu exclure que l'effet clinique pourrait résulter, au moins en partie, d'une régression spontanée de la maladie.

Pour lever les incertitudes concernant l'effet, la solution optimale serait de mener une étude de confirmation contrôlée contre placebo. Cependant, la rareté des patients identifiés dans l'indication visée pose la question de la faisabilité d'une telle étude. Un registre des expositions au produit, qui permettrait une évaluation périodique de l'efficacité chez les patients traités par l'idébénone et une comparaison avec des témoins historiques, a été proposé par le demandeur comme obligation spécifique. Cependant, le rapport bénéfice/risque est jugé négatif dans l'indication proposée et il est possible que le registre ne fournisse pas des preuves suffisantes en ce qui concerne l'efficacité clinique.

- Questions relatives à la sécurité

L'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients a été identifiée comme seule contre-indication.

Des diarrhées (très fréquentes) ont été identifiées comme seul EI le plus fréquent, associé à l'exposition à l'idébénone. Cet EI est normalement facile à gérer chez le sujet sous traitement.

De façon générale, l'incidence globale d'EIS était faible et aucun d'eux n'a été documenté comme étant clairement associé à l'exposition à l'idébénone. De plus, les interruptions du traitement pour cause d'EI ont été considérées comme présentant en général une incidence faible.

### **Motifs du refus**

Considérant que

- la seule étude pivot n'a pas permis de montrer un effet thérapeutique cliniquement et statistiquement important pour l'idébénone dans l'ensemble de la population des patients inclus, présentant une neuropathie optique héréditaire de Leber. La revendication d'une efficacité statistiquement significative est fondée sur les résultats observés dans un petit sous-groupe de patients chez lesquels la maladie est apparue récemment et il n'y a pas suffisamment de données pour élucider entièrement la plausibilité biologique de l'effet de l'idébénone sur l'ensemble de la population des patients atteints de la neuropathie de Leber. De plus, la fiabilité des résultats d'efficacité de l'idébénone dans la population cible proposée (patients traités au cours de l'année qui suit l'apparition des symptômes, indépendamment du type de mutation mitochondriale) est mise en doute. Étant donné la taille limitée de ce sous-groupe, une influence des résultats de patients individuels et la possibilité que l'effet clinique observé puisse être dû à une régression spontanée ou à une modification d'adaptation à la maladie, ne peuvent être exclues,

le CHMP est d'avis que l'efficacité du médicament susmentionné n'est pas correctement ou suffisamment démontrée.

En conséquence, conformément à l'article 12 du règlement (CE) n° 726/2004, le CHMP a recommandé le refus de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché dans des conditions exceptionnelles pour Raxone.