

Приложение
Научни заключения

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Научни заключения

Tavneos (авакопан) е лекарствен продукт, разрешен по централизираната процедура, за който е издадено разрешение за употреба в Европейския съюз (ЕС) на 11 януари 2022 г. въз основа на заявление в съответствие с член 8, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО. Tavneos, в комбинация с режим на прием на ритуксимаб или циклофосфамид, е показан за лечение на възрастни пациенти с тежка активна грануломатоза с полиангиит (GPA) или микроскопски полиангиит (MPA).

Заявлението за разрешаване за употреба (ЗПУ) за Tavneos, подадено от заявителя Vifor Fresenius Medical Care Rental Pharma France, включва едно клинично проучване от фаза 3 (ADVOCATE, известно още като проучване CL010_168) и две поддържащи клинични проучвания от фаза 2 (CL002_168 и CL003_168). Проучването ADVOCATE (възложител: ChemoCentryx) е счтено за основното проучване за оценка на клиничната ефикасност на Tavneos при терапевтичното му показание.

През януари 2026 г. ЕМА получи нова информация, която породила въпроси относно целостта на данните в проучването ADVOCATE. Новата информация се отнася конкретно до работата на възложителя с базата данни на проучването ADVOCATE. Повдигат се сериозни въпроси относно това дали са извършени изменения в данните от проучването, дали тези действия (ако е имало такива) са в съответствие с предварително определения протокол и план за статистически анализ за проучването и дали тази нова информация би могла потенциално да окаже въздействие върху надеждността на проучването ADVOCATE и оценката на резултатите, извършена преди това въз основа на информацията, с която ЕМА е разполагала към момента на издаване на разрешаването за употреба на Tavneos от ЕК.

Поради това на 29 януари 2026 г. ЕК задейства процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) да оцени въздействието на горепосочените опасения върху съотношението полза/риск на Tavneos и да даде становище дали съответното разрешение за употреба трябва да бъде запазено, изменено, спряно или отменено.

Цялостно обобщение на научната оценка

Прегледът на данните, предоставени в контекста на процедурата по сезиране по член 20, разкрива сериозни нарушения на принципите на ДКП при обработката на данни за първична крайна точка в основното клинично проучване ADVOCATE.

Персоналът на възложителя е преглежда разкритите данни за ефикасността след първоначално заключване на базата данни (5 ноември 2019 г.) и установява, че не е доказано превъзходство в седмица 52. След това 9 пациенти се оценяват повторно въз основа на информация за резултатите от лечението, после първичният анализ е повторен, което води до промяна от незначителен до статистически значим резултат за превъзходство в седмица 52. Възложителят не е разкрил първоначалния анализ и измененията на данните след разкриването в първоначалното ЗРТ, нито в процедурите след получаване на разрешение. Напротив, в доклада от клиничното проучване изрично е посочено, че е следван процесът на разкриване, посочен в протокола. Въпреки че притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) е обосновал оценяване въз основа на грешки в първоначалното оценяване, прегледът на данните на ниво пациент и правилата за оценяване и определенията за крайна точка не подкрепят това твърдение. Освен това обработката на данните, както е описана, не е в съответствие с принципите на добрата клинична практика (ДКП) (напр. „Добра клинична практика“ на ICH Е6 и „Статистически принципи на ICH Е9 за клинични изпитвания“). Въздействието на това нарушение не може да бъде изолирано до определена част от данните. Взети заедно, тези проблеми водят до заключението, че проучването като цяло не може да се счита за съвместимо с ДКП и надеждно.

Проучването ADVOCATE е единственото основно проучване в подкрепа на първоначалното одобрение на Tavneos. В това проучване, според доклада от клиничното проучване, представен като част от ЗРУ, е демонстрирана неинфериорност за ремисия в седмица 26, докато превъзходство спрямо продукта за сравнение е документирано в седмица 52 за трайна ремисия. Към момента на издаване на разрешението за употреба е счетено, че за ремисия в седмица 26 тълкуването на неинфериорност е било сложно, тъй като и двете рамена са получили допълнително имunosупресивно индукционно лечение. Поради това важен определящ фактор в полза на положителното съотношение полза/риск към момента на издаване на разрешението за употреба за Tavneos се основава на превъзходството в първичната крайна точка за ефикасност в седмица 52. Поради причините, обяснени по-горе, вече е ясно, че превъзходство в седмица 52 изобщо не е било доказано. Следователно данните, представени като част от ЗРУ за този лекарствен продукт, които са послужили за основа на първоначалната оценка на съотношението полза/риск по това време, са били неточни и подвеждащи в това отношение.

ПРУ твърди, че данните при първоначалното заключване на базата данни са в съответствие с ДКП и че на тях може да се разчита, за да се докаже положително съотношение полза/риск. Тези данни обаче не могат да се използват в подкрепа на ефикасността, тъй като проучването не е в съответствие с ДКП, както е описано по-горе. Освен това, дори ако резултатите, основани на първоначалното заключване на базата данни от 5 ноември 2019 г., са считат за надеждни, както твърди ПРУ, основният резултат за ефикасността би бил неинфериорност на авакопан (прилаган до 52 седмици) в сравнение с продукта за сравнение (плацебо заедно с първоначален 20-седмичен курс преднизон) на седмици 26 и 52. Освен това вторичните крайни точки на ADVOCATE, като например индексът за токсичност на глюкокортикоидите (ГК), не са били контролирани за множественост и са засегнати от същите ограничения на плана на проучването и надеждността, които са приложими за първичните крайни точки.

Допълнителните доказателства след пускането на пазара относно ефикасността на авакопан, включително обсервационното проучване за безопасност след получаване на разрешение AVACOSTAR, са неубедителни, като показват ограничена или никаква клинично значима полза, и са допълнително засегнати от методологичните ограничения, присъщи на обсервационните проучвания. Въпреки че в някои проучвания може да се предполага, че авакопан има потенциален ефект на намаляване зависимостта от ГК, тези констатации са обект на значителни ограничения в дизайна на проучването и не са достатъчно надеждни, за да подкрепят ефикасността на Tavneos. Като цяло тези доказателства не могат да заменят доказателствата от едно добре проектирано проучване от фаза 3, съвместимо с ДКП.

Що се отнася до профила на безопасност на авакопан, след първоначалното РУ са докладвани редица случаи с фатален изход поради причинено от лекарства увреждане на черния дроб и/или синдром на изчезващите жлъчни пътища, а последните 3 процедури за единна оценка на периодичния актуализиран доклад за безопасност (PSUSA) са довели до съответно актуализиране на информацията за продукта, за да се сведе до минимум сериозният риск от чернодробно увреждане. По-специално в последния PSUSA нововъзникнала информация за безопасността, свързана с този риск, доведе до препоръката за въвеждане на съвети за по-строго наблюдение през първите 3 месеца от лечението.

В крайна сметка, като се има предвид, че основното проучване в подкрепа на разрешението за употреба се счита за ненадеждно поради сериозното нарушение на ДКП, е направено заключението, че вече няма доказателства за ползата, надвишаваща рисковете, свързани с Tavneos, по-специално сериозните рискове за черния дроб.

CHMP приема, че Tavneos е показан като допълващо лечение на сериозно рядко заболяване, свързано с висока заболяемост и смъртност. Признава се също така, че терапевтичните

възможности са ограничени. Въпреки това авакопан не замества установената опорна терапия, а именно ритуксимаб или циклофосфамид в комбинация с добри клинични практики. Поради това, при липсата на авакопан, остават на разположение реални възможности за лечение на GPA и MPA. Това поставя в контекст терапевтичната роля на авакопан като стратегия за оптимизация, а не като незаменимо лечение.

Въпреки че се признава, че ПРУ е посочил възможността за провеждане на ново изследване за ефикасност след получаване на разрешение за употреба, чиято цел е да осигури данни за ефикасността на Tavneos в бъдеще, това не е от значение за настоящото заключение, което се основава на наличните понастоящем данни.

И накрая, следва да се отбележи, че валидността на разрешението за употреба на Tavneos изтича през януари 2027 г., и разрешението за употреба ще изтече, ако не бъде подновено, за което би било необходимо да се докаже положително съотношение полза/риск. ПРУ няма текущо или планирано алтернативно клинично проучване, което е подходящо проектирано, така че да замени проучването ADVOCATE, за да се демонстрира положително съотношение полза/риск при определена популация пациенти преди изтичането на разрешението за употреба (както се изисква в „Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure“ („Ръководството относно обработването на заявления за подновяване при централизираната процедура“), EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Поради това CHMP не може да установи нито едно условие, което може да бъде изпълнено, за да се докаже положително съотношение полза/риск за Tavneos.

Като цяло CHMP счита, че съотношението полза/риск за Tavneos е отрицателно и че подробните данни в подкрепа на разрешението за употреба са неверни. Поради това се препоръчва отмяна на разрешението за употребс.

Становище на CHMP

Като има предвид, че

- CHMP разглежда процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Tavneos.
- CHMP прегледа всички налични данни, предоставени от притежателя на разрешението за употреба в писмен вид и като устно обяснение, включително новата информация, отнасяща се до обработката на данните от проучването ADVOCATE — основното проучване в подкрепа на първоначалното заявление за разрешение за употреба на Tavneos. Освен това CHMP взе предвид становищата на представителите на пациентите и представителите на медицинските специалисти, представени по време на устното обяснение, както и получените писмени становища на трети страни.
- CHMP отбелязва, че данните, предоставени към момента на оценката на заявлението за разрешаване за употреба на проучването ADVOCATE, са неточни и подвеждащи.
- CHMP заключава, че проучването ADVOCATE е проведено в нарушение на принципите на добрата клинична практика. В резултат на това нарушение резултатите от проучването не могат да се използват за доказване на ефикасността. Освен това наличните допълнителни данни след издаване на разрешението за употреба не се считат за достатъчни потвърждаващи доказателства, които първоначално са били предоставени от единственото основно проучване (ADVOCATE), за да се докаже клиничната полза от Tavneos при разрешеното показание.
- CHMP отбелязва също известния профил на безопасност на Tavneos, по-специално сериозните чернодробни рискове. Тези рискове вече не се компенсират от установената полза.

- Освен това CHMP не успя да намери възможно условие, което да бъде изпълнено, за да се докаже положително съотношение полза/риск за Tavneos.

Вследствие на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Tavneos не е благоприятно и че данните в подкрепа на разрешението за употреба, както е предвидено в член 8 от Директива 2001/83/ЕО, са неверни.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, Комитетът препоръчва да се отмени разрешението за употреба на Tavneos.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба