

Příloha
Vědecké závěry

Přípavek již není registrován

Vědecké závěry

Tavneos (avakopan) je léčivý přípravek schválený v rámci centralizovaného schvalovacího řízení, jemuž bylo dne 11. ledna 2022 v Evropské unii (EU) uděleno povolení k uvedení na trh na základě žádosti podané v souladu s čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES. Přípravek Tavneos je v kombinaci s léčebným režimem obsahujícím rituximab nebo cyklofosfamid indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou, aktivní granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

Žádost o registraci přípravku Tavneos, kterou podal žadatel, společnost Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, zahrnovala jednu klinickou studii fáze III (ADVOCATE, známou také jako studie CL010_168) a dvě podpůrné klinické studie fáze II (CL002_168 a CL003_168). Studie ADVOCATE (zadavatel: ChemoCentryx) byla považována za stěžejní studii pro posouzení klinické účinnosti přípravku Tavneos v jeho léčebné indikaci.

V lednu 2026 se agentura EMA dozvěděla o nových informacích, které vyvolaly pochybnosti ohledně integrity dat ze studie ADVOCATE. Tyto nové informace se konkrétně týkaly způsobu, jakým zadavatel nakládal s databází studie ADVOCATE. To vyvolalo vážné otázky ohledně toho, zda došlo ke změnám v údajích ze studie, zda byly takové kroky (pokud k nim došlo) v souladu s předem stanoveným protokolem a plánem statistické analýzy studie a zda by tyto nové informace mohly potenciálně ovlivnit spolehlivost studie ADVOCATE a vyhodnocení jejích výsledků, které bylo dříve provedeno na základě informací, které měla EMA k dispozici v době, kdy Evropská komise udělila povolení k uvedení přípravku Tavneos na trh.

Dne 29. ledna 2026 proto Evropská komise zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravku Tavneos a o vydání stanoviska, zda by měla být příslušná registrace zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Přezkoumání údajů předložených v rámci postupu podle článku 20 odhalilo závažná porušení zásad správné klinické praxe (GCP) při nakládání s údaji o primárním koncovém bodu v klíčové klinické studii ADVOCATE.

Pracovníci zadavatele po prvním uzamčení databáze (5. listopadu 2019) zhodnotili odtajněné údaje o účinnosti a zjistili, že v 52. týdnu nebyla prokázána nadřazenost. Následně bylo u 9 pacientů provedeno přehodnocení na základě informací o výsledcích léčby, po kterém byla primární analýza provedena znovu, přičemž původně statisticky nevýznamný výsledek se v 52. týdnu změnil na statisticky významný výsledek prokazující superioritu. Zadavatel nezveřejnil původní analýzu ani úpravy dat provedené po odhalení zaslepení ani v původní žádosti o registraci (MAA), ani v rámci postupů po udělení registrace. Naopak, ve zprávě o klinické studii bylo výslovně uvedeno, že byl dodržen postup odhalení zaslepení popsáný v protokolu. Ačkoli držitel registrace (MAH) odůvodnil nové posouzení chybami v původním posouzení, přezkoumání údajů na úrovni pacientů, pravidel posuzování a definic koncových bodů toto tvrzení nepotvrzuje. Navíc je popsán způsob nakládání s údaji v rozporu se zásadami správné klinické praxe (GCP) (např. ICH E6 Správná klinická praxe a ICH E9 Statistické zásady pro klinické studie). Dopad tohoto porušení nelze omezit na určitou část dat. Celkově tyto problémy vedou k závěru, že studii jako celek nelze považovat za studii vyhovující správné klinické praxi a za spolehlivou.

Studie ADVOCATE byla jedinou klíčovou studií, na jejímž základě byl přípravek Tavneos původně schválen. V této studii byla podle zprávy o klinické studii předložené v rámci žádosti o registraci (MAA) prokázána neinferiorita, pokud jde o remisi ve 26. týdnu, zatímco v 52. týdnu byla u trvalé remise zdokumentována superiorita ve srovnání s komparátorem. V době schválení registrace se mělo za to, že v případě remise ve 26. týdnu byla interpretace kritéria neinferiority komplikovaná, jelikož obě

skupiny podstupovaly dodatečnou indukční imunosupresivní léčbu. Důležitým rozhodujícím faktorem, který v době udělení registrace přípravku Tavneos hovořil ve prospěch kladného poměru přínosů a rizik, byla tedy jeho superiorita v primárním cíli účinnosti v 52. týdnu. Z výše uvedených důvodů je nyní zřejmé, že superiorita v 52. týdnu nebyla nikdy prokázána. Údaje předložené v rámci žádosti o registraci (MAA) tohoto léčivého přípravku, které v té době tvořily základ původního posouzení poměru přínosů a rizik, byly proto v tomto ohledu nesprávné a zavádějící.

Držitel registrace tvrdí, že údaje zachycené v okamžiku počátečního uzamčení databáze jsou v souladu s požadavky správné klinické praxe a že lze považovat za spolehlivé pro prokázání kladného poměru přínosů a rizik. Tyto údaje však nelze použít na podporu účinnosti, neboť studie nesplňuje požadavky správné klinické praxe, jak je popsáno výše. Kromě toho, i kdyby byly výsledky založené na počátečním uzamčení databáze ze dne 5. listopadu 2019 považovány za spolehlivé, jak tvrdí držitel registrace, hlavním výsledkem účinnosti by byla neinferiorita avakopanu (podávaného po dobu až 52 týdnů) ve srovnání s komparátorem (placebo spolu s počáteční 20týdenním cyklem podávání prednisonu) ve 26. a 52. týdnu. Kromě toho nebyly sekundární cíle studie ADVOCATE, jako je například index toxicity glukokortikoidů (GC), korigovány z hlediska multiplicity a podléhají stejným omezením týkajícím se designu studie a spolehlivosti, jaká platí pro primární cíle.

Další údaje získané po uvedení na trh týkající se účinnosti avakopanu, včetně observační studie bezpečnosti AVACOSTAR provedené po uvedení na trh, nejsou přesvědčivé, prokazují omezený nebo žádný klinicky významný přínos a jsou navíc omezeny metodologickými nedostatky, které jsou pro observační studie typické. Ačkoli některé studie mohou naznačovat potenciální účinek avakopanu spočívající v úspoře glukokortikoidů, tyto výsledky trpí významnými omezeními v designu studií a postrádají potřebnou spolehlivost k podpoře účinnosti přípravku Tavneos. Celkově vzato nemohou tyto důkazy nahradit důkazy z adekvátně navržené studie fáze 3, která splňuje požadavky správné klinické praxe.

Pokud jde o bezpečnostní profil avakopanu, bylo po počátečním udělení povolení k uvedení na trh hlášeno několik smrtelných případů lékové vyvolaného poškození jater a/nebo syndromu mizejících žlučovýchodů, a na základě posledních tří postupů pravidelného posouzení bezpečnostních aktualizací (PSUSA) byly informace o přípravku odpovídajícím způsobem aktualizovány, aby se minimalizovalo závažné riziko poškození jater. Zejména v posledním posouzení PSUSA vedly nové informace o bezpečnosti týkající se tohoto rizika k doporučení zavést přísnější pokyny pro sledování během prvních 3 měsíců léčby.

Celkově lze říci, že vzhledem k tomu, že klíčová studie, na jejímž základě bylo uděleno povolení k uvedení na trh, je kvůli závažnému porušení zásad správné klinické praxe považována za nespolehlivou, lze dojít k závěru, že již není prokázáno, že přínos přípravku Tavneos převyšuje jeho rizika, zejména závažná jaterní rizika.

Výbor CHMP uznává, že přípravek Tavneos je indikován jako doplňková léčba závažného vzácného onemocnění spojeného s vysokou morbiditou a mortalitou. Rovněž se uznává, že terapeutické možnosti jsou omezené. Avakopan však nenahrazuje zavedenou základní léčbu, tedy rituximab nebo cyklofosfamid v kombinaci s glukokortikoidy. Proto jsou i v případě nedostupnosti avakopan nadále k dispozici účinné možnosti léčby GPA a MPA. To staví terapeutickou roli avakopan do kontextu spíše jako optimalizační strategii než jako nepostradatelnou léčbu.

Ačkoli je zřejmé, že držitel rozhodnutí o registraci naznačil možnost provedení nové studie účinnosti po registraci, jejímž cílem by bylo v budoucnu poskytnout údaje o účinnosti přípravku Tavneos, nemá to žádný vliv na tento závěr, který vychází z údajů dostupných v současné době.

Na závěr je třeba poznamenat, že platnost registrace přípravku Tavneos končí v lednu 2027 a pokud nebude obnovena, což by vyžadovalo prokázání kladného poměru přínosů a rizik, registrace vyprší.

Držitel registrace nemá žádnou probíhající ani plánovanou alternativní klinickou studii, která by byla adekvátně koncipována tak, aby nahradila studii ADVOCATE a prokázala kladný poměr přínosů a rizik u definované skupiny pacientů před uplynutím platnosti registrace (jak vyžadují „Pokyny pro vyřizování žádostí o prodloužení registrace v rámci centralizovaného řízení“, EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Výbor CHMP proto nebyl schopen určit žádnou podmínku, která by mohla být splněna k prokázání pozitivního poměru přínosů a rizik přípravku Tavneos.

Celkově se výbor CHMP domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Tavneos je nepříznivý a že údaje na podporu udělení rozhodnutí o registraci jsou nesprávné. Proto se doporučuje zrušení registrace.

Stanovisko výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- Výbor zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Tavneos.
- Výbor CHMP posoudil veškeré dostupné údaje, které držitel rozhodnutí o registraci předložil písemně a v rámci ústního vysvětlení, včetně nových informací týkajících se zpracování dat ze studie ADVOCATE, klíčové studie, na jejímž základě byla podána původní žádost o registraci přípravku Tavneos. Kromě toho výbor CHMP zohlednil názory zástupců pacientů a zdravotnických pracovníků, které zazněly během ústního vysvětlení, jakož i písemné připomínky zaslané třetími stranami.
- Výbor CHMP konstatoval, že údaje předložené v době hodnocení žádosti o registraci v rámci studie ADVOCATE byly nesprávné a zavádějící.
- Výbor CHMP dospěl k závěru, že studie ADVOCATE byla provedena v rozporu se zásadami správné klinické praxe. V důsledku tohoto porušení se nelze dovolávat výsledků studie k prokázání účinnosti. Další dostupné údaje z období po registraci navíc nejsou považovány za dostatečné k předložení potvrzujících důkazů, které byly původně předloženy v jediné klíčové studii (ADVOCATE) k prokázání klinického přínosu přípravku Tavneos v jeho schválené indikaci.
- Výbor CHMP rovněž vzal na vědomí známý bezpečnostní profil přípravku Tavneos, zejména závažná rizika pro játra. Tato rizika již nejsou vyvážena prokázaným přínosem.
- Výbor CHMP navíc nebyl schopen určit žádné proveditelné podmínky, které by mohly být splněny, aby bylo možné prokázat příznivý poměr přínosů a rizik přípravku Tavneos.

Výbor se tudíž domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Tavneos není příznivý a že údaje na podporu udělení rozhodnutí o registraci podle článku 8 směrnice 2001/83/ES jsou nesprávné.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje registraci přípravku Tavneos zrušit.