

Bilag
Videnskabelige konklusioner

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Videnskabelige konklusioner

Tavneos (avacopan) er et centralt godkendt lægemiddel, for hvilket der blev udstedt en markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union (EU) den 11. januar 2022 på grundlag af en ansøgning i henhold til artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF. Tavneos er i kombination med rituximab eller cyclophosphamid indiceret til behandling af voksne patienter med svær, aktiv granulomatose med polyangiitis (GPA) eller mikroskopisk polyangiitis (MPA).

Ansøgningen om markedsføringstilladelse for Tavneos, der blev indgivet af ansøgeren, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, omfattede et klinisk fase 3-studie (ADVOCATE, også kendt som studie CL010_168) og to understøttende kliniske fase 2-studier (CL002_168 og CL003_168). ADVOCATE-undersøgelsen (sponsor: ChemoCentryx) blev anset for at være hovedstudiet til vurdering af den kliniske virkning af Tavneos ved den terapeutiske indikation.

I januar 2026 blev EMA opmærksom på nye oplysninger, der rejste spørgsmål vedrørende dataintegriteten i ADVOCATE-studiet. De nye oplysninger vedrørte specifikt sponsors håndtering af ADVOCATE's studiedatabase. Dette rejser alvorlig tvivl om, hvorvidt der var foretaget ændringer i studiedataene, om sådanne (eventuelle) foranstaltninger var i overensstemmelse med den på forhånd fastlagte protokol og statistiske analyseplan for studiet, og om, hvorvidt disse nye oplysninger potentielt kunne påvirke pålideligheden af ADVOCATE-studiet og vurderingen af resultaterne, der tidligere var udført på grundlag af de oplysninger, som EMA havde adgang til på tidspunktet for Kommissionens udstedelse af en markedsføringstilladelse for Tavneos.

Den 29. januar 2026 indledte Europa-Kommissionen derfor en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og anmodede Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) om at vurdere betydningen af ovennævnte betænkeligheder for benefit/risk-forholdet for Tavneos og afgive en udtalelse om, hvorvidt den pågældende markedsføringstilladelse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Gennemgangen af de data, der er fremlagt i forbindelse med artikel 20-indbringelsesproceduren, har afsløret alvorlige overtrædelser af GCP-principperne i forbindelse med håndteringen af primære endpointdata i det centrale kliniske studie ADVOCATE.

Sponsors personale gennemgik afblindede data for virkning efter en indledende databaselåsning (05. november 2019) og konstaterede, at der ikke var påvist superioritet i uge 52. Derefter blev 9 patienter igen bedømt på grundlag af viden om behandlingsresultater, hvorefter den primære analyse blev gentaget, hvilket førte til en ændring fra et ikke-signifikant til et statistisk signifikant resultat vedrørende superioritet i uge 52. Sponsoren oplyste ikke om den oprindelige analyse og ændringerne i dataene efter afblinding i de oprindelige procedurer for ansøgningen om markedsføringstilladelse eller efter godkendelse. Tværtimod fremgik det specifikt af den kliniske studierapport, at den afblindingsproces, der er beskrevet i protokollen, var blevet fulgt. Selv om indehaveren af markedsføringstilladelsen har begrundet den fornyede afgørelse med fejl i den oprindelige afgørelse, understøtter gennemgangen af dataene på patientniveau og afgørelsesreglerne og endpointdefinitionerne ikke denne erklæring. Desuden er den beskrevne håndtering af dataene ikke i overensstemmelse med principperne for god klinisk praksis (GCP) (f.eks. ICH E6 Good Clinical Practice og ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials). Virkningen af denne overtrædelse kan ikke isoleres til en bestemt del af dataene. Samlet set fører disse problemer til den konklusion, at studiet som helhed ikke kan anses for at være GCP-overensstemmende og pålideligt.

ADVOCATE-studiet var det enkeltstående hovedstudie, der understøttede den oprindelige godkendelse af Tavneos. I dette studie blev der i henhold til den kliniske studierapport, der blev fremlagt som led i ansøgningen om markedsføringstilladelse, påvist non-inferioritet for remission i uge 26, mens der blev

dokumenteret superioritet i forhold til komparatoren ved uge 52 for vedvarende remission. På tidspunktet for godkendelsen af markedsføringstilladelsen blev det vurderet, at for remission i uge 26 var fortolkningen af non-inferioritet kompliceret, da begge grupper fik yderligere immunsuppressiv induktionsbehandling. Derfor var en vigtig afgørende faktor til fordel for det positive benefit/risk-forhold på tidspunktet for udstedelse af markedsføringstilladelsen for Tavneos baseret på superioritet i det primære effektmål i uge 52. Af de grunde, der er forklaret ovenfor, er det nu klart, at der aldrig blev påvist overlegenhed i uge 52. De data, der blev fremlagt som led i ansøgningen om markedsføringstilladelse for dette lægemiddel, og som dannede grundlag for den oprindelige vurdering af benefit/risk-forholdet på daværende tidspunkt, var derfor ukorrekte og vildledende i denne henseende.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har gjort gældende, at dataene ved den indledende databasekontrol er i overensstemmelse med GCP, og at de kan anvendes til at påvise et positivt benefit/risk-forhold. Disse data kan dog ikke anvendes til at understøtte virkningen, da undersøgelsen ikke er i overensstemmelse med GCP som beskrevet ovenfor. Selv hvis resultaterne baseret på den oprindelige databaselåsning af 05. november 2019 blev anset for pålidelige som hævdede af indehaveren af markedsføringstilladelsen, ville det primære effektivitetsresultat desuden være non-inferioritet for avacopan (administreret i op til 52 uger) sammenlignet med komparatoren (placebo sammen med et indledende 20-ugers prednison-forløb) i uge 26 og 52. Desuden blev de sekundære ADVOCATE-ende punkter, såsom glukokortikoidtoksicitetsindekset, ikke kontrolleret for multiplicitet og påvirkes af de samme begrænsninger for studiets design og pålidelighed, som gør sig gældende for de primære endepunkter.

Yderligere dokumentation efter markedsføring vedrørende virkningen af avacopan, herunder den observationsbaserede sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring AVACOSTAR, er ikke overbevisende og påviser begrænsede eller ingen klinisk meningsfulde fordele og begrænses yderligere af de metodologiske begrænsninger, der er forbundet med observationsundersøgelser. Nogle studier kan tyde på en potentiel glucocortikoid-besparende effekt af avacopan, men disse resultater er underlagt betydelige begrænsninger i studiedesignet og mangler den robusthed, der kræves til at understøtte virkningen af Tavneos. Samlet set kan denne dokumentation ikke erstatte dokumentationen fra en passende udformet fase 3-undersøgelse, der er i overensstemmelse med god klinisk praksis.

Hvad angår sikkerhedsprofilen for avacopan, er der indberettet en række tilfælde med dødelig udgang af lægemiddelinduceret leverskade og/eller forsvindende galdekanalsyndrom efter den første markedsføringstilladelse, og de sidste tre procedurer for vurdering som led i den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning (PSUSA) resulterede i opdateringer af produktinformationen i overensstemmelse hermed for at minimere den alvorlige risiko for leverskade. Navnlig i den seneste PSUSA førte nye sikkerhedsoplysninger relateret til denne risiko til en anbefaling om at indføre strengere overvågningsanvisninger i løbet af de første 3 måneders behandling.

I betragtning af at hovedundersøgelsen til støtte for markedsføringstilladelsen anses for ikke at være pålidelig på grund af den alvorlige overtrædelse af GCP, konkluderes det alt i alt, at der ikke længere er påvist fordele, der opvejer risiciene ved Tavneos, navnlig de alvorlige leverrisici.

CHMP anerkender, at Tavneos er indiceret som en supplerende behandling af en alvorlig sjælden sygdom, der er forbundet med høj sygelighed og dødelighed. Det erkendes også, at de terapeutiske muligheder er begrænsede. Avacopan erstatter imidlertid ikke den etablerede standardbehandling, nemlig rituximab eller cyclophosphamid i kombination med glucocortikoider. I mangel af avacopan er der derfor stadig effektive behandlingsmuligheder for polyangiitis og mikroskopisk polyangiitis til rådighed. I denne sammenhæng beskrives avacopans terapeutiske rolle som en optimeringsstrategi snarere end en uundværlig behandling.

Selvom det anerkendes, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har indikeret muligheden af at gennemføre en ny effektundersøgelse efter tilladelse til markedsføring med henblik på at fremskaffe data om virkningen af Tavneos i fremtiden, har dette ingen betydning for denne konklusion, der er baseret på de foreliggende data.

Endelig bemærkes det, at gyldigheden af markedsføringstilladelsen for Tavneos udløber i januar 2027, og at markedsføringstilladelsen udløber, hvis den ikke fornyes, hvilket vil kræve påvisning af et positivt benefit/risk-forhold. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ingen igangværende eller planlagte alternative kliniske undersøgelser, der er udformet, så de kan erstatte ADVOCATE-studiet for at påvise et positivt benefit/risk-forhold hos en afgrænset patientpopulation, før markedsføringstilladelsen udløber (i henhold til "Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure", EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). CHMP kunne derfor ikke identificere nogen betingelser, der kunne opfyldes for at påvise et positivt benefit/risk-forhold for Tavneos.

CHMP finder overordnet set, at benefit/risk-forholdet for Tavneos er negativt, og at oplysningerne til støtte for markedsføringstilladelsen er ukorrekte. Det anbefales derfor, at markedsføringstilladelsen tilbagekaldes.

CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger –

- CHMP behandlede proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Tavneos.
- CHMP har gennemgået alle de tilgængelige data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt skriftligt og mundtligt, herunder de nye oplysninger vedrørende datahåndteringen i ADVOCATE-studiet, der er det hovedstudie, som lå til grund for den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse for Tavneos. CHMP tog desuden hensyn til synspunkterne fra patientrepræsentanter og repræsentanter for sundhedspersoner, der blev fremlagt under den mundtlige forklaring, samt skriftlige indlæg fra tredjeparter.
- CHMP bemærkede, at de data, der var fremlagt på tidspunktet for vurderingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse for ADVOCATE-studiet, var ukorrekte og vildledende.
- CHMP konkluderede, at ADVOCATE-studiet var udført i strid med principperne for god klinisk praksis. Som følge af denne overtrædelse kan studiets resultater ikke anvendes til at påvise virkning. Desuden anses de yderligere tilgængelige data efter markedsføringstilladelsen ikke for tilstrækkelige til at fremlægge bekræftende dokumentation, som oprindeligt var blevet fremlagt i det centrale enkeltstudie (ADVOCATE) for at påvise den kliniske fordel ved Tavneos i den godkendte indikation.
- CHMP bemærkede også den kendte sikkerhedsprofil for Tavneos, navnlig de alvorlige hepatiske risici. Disse risici opvejes ikke længere af en påvist fordel.
- Desuden kunne CHMP ikke identificere nogen gennemførlige betingelser, der kunne opfyldes for at påvise et positivt benefit/risk-forhold for Tavneos.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Tavneos ikke er positivt, og at de oplysninger, der er fremlagt til støtte for markedsføringstilladelsen, jf. artikel 8 i direktiv 2001/83/EF, er ukorrekte.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler udvalget derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen for Tavneos.