

Anhang
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Tavneos (Avacopan) ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel, für das am 11. Januar 2022 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union (EU) auf der Grundlage eines Antrags gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG erteilt wurde. Tavneos wird in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Behandlungsschema zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) angewendet.

Der vom Antragsteller, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, eingereichte Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Tavneos umfasste eine klinische Phase-III-Studie (ADVOCATE, auch bekannt als Studie CL010_168) sowie zwei unterstützende klinische Phase-II-Studien (CL002_168 und CL003_168). Die ADVOCATE-Studie (Sponsor: ChemoCentryx) wurde als zulassungsrelevante Studie für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Tavneos in seinem Anwendungsgebiet angesehen.

Im Januar 2026 erhielt die EMA Kenntnis von neuen Informationen, die Fragen zur Datenintegrität der ADVOCATE-Studie aufwarfen. Die neuen Informationen bezogen sich insbesondere auf den Umgang mit der ADVOCATE-Studiendatenbank durch den Sponsor. Dies warf ernsthafte Fragen dazu auf, ob Änderungen an den Studiendaten vorgenommen worden waren, ob diese Maßnahmen (falls durchgeführt) mit dem vorab festgelegten Prüfplan und dem statistischen Analyseplan für die Studie im Einklang standen und ob diese neuen Informationen möglicherweise die Zuverlässigkeit der ADVOCATE-Studie und die Beurteilung der Ergebnisse beeinträchtigen könnten; letztere wurde zuvor auf der Grundlage der Informationen durchgeführt, die der EMA zum Zeitpunkt der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Tavneos durch die Europäische Kommission vorlagen.

Am 29. Januar 2026 leitete die Europäische Kommission daher ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und forderte den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) auf, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tavneos zu beurteilen und eine Stellungnahme dazu abzugeben, ob die entsprechende Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Allgemeine Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Die Überprüfung der im Rahmen des Befassungsverfahrens nach Artikel 20 vorgelegten Daten hat schwerwiegende Verstöße gegen die GCP-Grundsätze beim Umgang mit den Daten zum primären Endpunkt in der zulassungsrelevanten klinischen Studie ADVOCATE aufgedeckt.

Das Personal des Sponsors überprüfte entblindete Wirksamkeitsdaten nach einer anfänglichen Datenbanksperre (5. November 2019) und stellte fest, dass die Überlegenheit in Woche 52 nicht nachgewiesen worden war. Daraufhin wurden 9 Patienten auf der Grundlage der Kenntnis der Behandlungsergebnisse erneut beurteilt. Anschließend wurde die primäre Analyse erneut durchgeführt, was dazu führte, dass das Ergebnis bezüglich der Überlegenheit in Woche 52 nun nicht mehr nicht signifikant, sondern statistisch signifikant war. Der Sponsor hat die ursprüngliche Analyse und die Änderungen der Daten nach der Entblindung im ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen oder in den Verfahren nach der Zulassung nicht offengelegt. Vielmehr wurde im klinischen Studienbericht ausdrücklich angegeben, dass der im Prüfplan beschriebene Entblindungsprozess eingehalten wurde. Während der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die erneute Beurteilung mit Fehlern bei der ursprünglichen Beurteilung begründet hat, stützt die Überprüfung der Daten auf Patientenebene sowie der Regeln für die Beurteilung und der Endpunktdefinitionen diese Aussage nicht. Darüber hinaus steht der beschriebene Umgang mit den Daten nicht im Einklang mit den Grundsätzen der guten klinischen Praxis (GCP) (z. B. ICH E6 Good Clinical Practice [Gute klinische Praxis] und ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials

[Statistische Grundsätze für klinische Prüfungen]). Die Auswirkungen dieses Verstoßes können nicht für einen bestimmten Teil der Daten isoliert betrachtet werden. Zusammengenommen führen diese Probleme zu der Schlussfolgerung, dass die Studie als Ganzes nicht als GCP-konform und zuverlässig angesehen werden kann.

Die ADVOCATE-Studie war die einzelne, zulassungsrelevante Studie, die die ursprüngliche Zulassung von Tavneos stützte. In dieser Studie wurde laut dem im Rahmen des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten klinischen Studienbericht in Woche 26 eine Nichtunterlegenheit in Bezug auf die Remission nachgewiesen, während in Woche 52 eine Überlegenheit im Vergleich zum Vergleichspräparat in Bezug auf eine dauerhafte Remission dokumentiert wurde. Zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde die Auffassung vertreten, dass für eine Remission in Woche 26 die Interpretation der Nicht-Unterlegenheit kompliziert war, da beide Arme eine zusätzliche immunsuppressive Induktionstherapie erhielten. Daher beruhte ein wichtiger Entscheidungsfaktor zugunsten des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses zum Zeitpunkt der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Tavneos auf der Überlegenheit in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt in Woche 52. Aus den oben dargelegten Gründen ist nun klar, dass die Überlegenheit in Woche 52 nie nachgewiesen wurde. Die im Rahmen des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für dieses Arzneimittel vorgelegten Daten, die zu diesem Zeitpunkt die Grundlage der ursprünglichen Nutzen-Risiko-Bewertung bildeten, waren daher in dieser Hinsicht unrichtig und irreführend.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab an, dass die Daten bei der anfänglichen Datenbanksperre GCP-konform seien und als Nachweis für das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis herangezogen werden könnten. Diese Daten können jedoch nicht zur Stützung der Wirksamkeit herangezogen werden, da die Studie, wie oben beschrieben, nicht GCP-konform ist. Selbst wenn die Ergebnisse darüber hinaus auf der Grundlage der anfänglichen Datenbanksperre vom 5. November 2019 als zuverlässig angesehen werden würden, wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen behauptet, wäre das Hauptergebnis für die Wirksamkeit die Nichtunterlegenheit von Avacopan (mit einer Verabreichungsdauer von bis zu 52 Wochen) im Vergleich zum Vergleichspräparat (Placebo zusammen mit einem anfänglichen 20-wöchigen Prednison-Zyklus) in den Wochen 26 und 52. Darüber hinaus wurden die sekundären Endpunkte von ADVOCATE, wie z. B. der Glukokortikoid (GC)-Toxizitäts-Index, nicht im Hinblick auf Multiplizität kontrolliert und unterliegen denselben Einschränkungen hinsichtlich Studiendesigns und Zuverlässigkeit, die auch für die primären Endpunkte gelten.

Zusätzliche Nachweise für die Wirksamkeit von Avacopan nach dem Inverkehrbringen, einschließlich der beobachtenden Unbedenklichkeitsprüfung nach der Markteinführung, AVACOSTAR, sind nicht überzeugend, da sie einen begrenzten oder keinen klinisch bedeutsamen Nutzen belegen, und werden durch die methodischen Einschränkungen, die Beobachtungsstudien inhärent sind, weiter eingeschränkt. Während einige Studien möglicherweise auf einen potenziellen GC-sparenden Effekt von Avacopan hindeuten, unterliegen diese Ergebnisse erheblichen Einschränkungen hinsichtlich des Studiendesigns und sind nicht belastbar genug, um die Wirksamkeit von Tavneos zu stützen. Insgesamt können diese Nachweise die Nachweise aus einer angemessen konzipierten und GCP-konformen Phase-III-Studie nicht ersetzen.

Was das Sicherheitsprofil von Avacopan betrifft, wurde nach der anfänglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Reihe tödlicher Fälle von arzneimittelbedingtem Leberschaden und/oder Vanishing-bile-duct-Syndrom gemeldet, und die letzten 3 Verfahren zur Einzelbeurteilung (single assessment) des regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts (periodic safety update report single assessment, PSUSA) führten zu entsprechenden Aktualisierungen der Produktinformationen, um das schwerwiegende Risiko eines Leberschadens zu minimieren. Insbesondere führten in der letzten

PSUSA neu aufkommende Sicherheitsinformationen im Zusammenhang mit diesem Risiko zu der Empfehlung, strengere Überwachungshinweise für die ersten 3 Monate der Behandlung einzuführen.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die zulassungsrelevante Studie, die die Genehmigung für das Inverkehrbringen stützt, aufgrund des schwerwiegenden Verstoßes gegen die gute klinische Praxis als nicht zuverlässig erachtet wird, wird insgesamt der Schluss gezogen, dass der Nachweis, dass der Nutzen von Tavneos seine Risiken, insbesondere die schwerwiegenden Risiken für die Leber, überwiegt, nicht mehr erbracht ist.

Der CHMP erkennt an, dass Tavneos als adjuvante Therapie einer ernsten seltenen Erkrankung, die mit hoher Morbidität und Mortalität einhergeht, angezeigt ist. Es wird außerdem anerkannt, dass die therapeutischen Optionen begrenzt sind. Nichtsdestotrotz ersetzt Avacopan nicht die erprobte Backbone-Therapie, nämlich Rituximab oder Cyclophosphamid in Kombination mit GC. Daher stehen, selbst wenn Avacopan nicht erhältlich ist, weiterhin wirksame Behandlungsoptionen für GPA und MPA zur Verfügung. In diesem Kontext wird die therapeutische Rolle von Avacopan als Optimierungsstrategie und nicht als unverzichtbare Behandlung betrachtet.

Es wird zwar anerkannt, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die Möglichkeit hingewiesen hat, in der Zukunft eine neue Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung durchzuführen, um Daten zur Wirksamkeit von Tavneos vorzulegen, doch hat dies keinen Einfluss auf die vorliegende Schlussfolgerung, die auf den derzeit verfügbaren Daten beruht.

Schließlich wird darauf hingewiesen, dass die Gültigkeit der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tavneos im Januar 2027 endet und die Genehmigung für das Inverkehrbringen abläuft, wenn sie nicht verlängert wird, was den Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfordern würde. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügt über keine laufende oder geplante alternative klinische Studie, die angemessen konzipiert ist, um die ADVOCATE-Studie zum Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei einer definierten Patientenpopulation vor Ablauf der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ersetzen (gemäß den Anforderungen in der „Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure“ [Leitlinie zur Bearbeitung von Verlängerungen im zentralisierten Verfahren], EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4]). Daher konnte der CHMP keine Bedingung ermitteln, die erfüllt werden könnte, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Tavneos nachzuweisen.

Insgesamt ist der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tavneos negativ ist und dass die Angaben, die die Genehmigung für das Inverkehrbringen stützen, unrichtig sind. Daher wird der Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen empfohlen.

Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Tavneos.
- Der CHMP überprüfte die Gesamtheit der verfügbaren Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und in einer mündlichen Erklärung vorgelegt wurden, einschließlich der neuen Informationen in Bezug auf den Umgang mit den Daten der ADVOCATE-Studie, der zulassungsrelevanten Studie, die den ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Tavneos stützte. Darüber hinaus berücksichtigte der CHMP die in der mündlichen Erklärung dargelegten Ansichten von Patientenvertretern und Vertretern von medizinischen Fachkräften sowie schriftliche Beiträge Dritter.

- Der CHMP stellte fest, dass die zum Zeitpunkt der Beurteilung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für die ADVOCATE-Studie vorgelegten Daten unrichtig und irreführend waren.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die ADVOCATE-Studie unter Verstoß gegen die Grundsätze der guten klinischen Praxis durchgeführt wurde. Aufgrund dieses Verstoßes können die Ergebnisse der Studie nicht zum Nachweis der Wirksamkeit herangezogen werden. Darüber hinaus werden die zusätzlichen verfügbaren Daten nach dem Inverkehrbringen als nicht ausreichend erachtet, um bestätigende Nachweise zu erbringen, die ursprünglich durch die einzige zulassungsentscheidende Studie (ADVOCATE) zum Nachweis des klinischen Nutzens von Tavneos in seiner zugelassenen Indikation vorgelegt worden waren.
- Der CHMP nahm auch das bekannte Sicherheitsprofil von Tavneos, insbesondere die schwerwiegenden Risiken für die Leber, zur Kenntnis. Ein nachgewiesener Nutzen überwiegt diese Risiken nicht mehr.
- Darüber hinaus konnte der CHMP keine praktikable Bedingung ermitteln, die erfüllt werden könnte, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Tavneos nachzuweisen.

Der Ausschuss ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tavneos nicht positiv ist und dass die Angaben zur Stützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 8 der Richtlinie 2001/83/EG unrichtig sind.

Daher empfiehlt der Ausschuss gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG den Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tavneos.