

Παράρτημα
Επιστημονικά πορίσματα

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επιστημονικά πορίσματα

Το Tanneos (αβακοπάνη) είναι φαρμακευτικό προϊόν εγκεκριμένο στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας, το οποίο έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) στις 11 Ιανουαρίου 2022, βάσει αίτησης που υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Το Tanneos, σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη ή κυκλοφωσφαμίδη, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με σοβαρή, ενεργή κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA).

Η αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Tanneos που υπέβαλε η αιτούσα, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, περιλάμβανε μία κλινική μελέτη φάσης 3 (ADVOCATE, γνωστή και ως μελέτη CL010_168) και δύο υποστηρικτικές κλινικές μελέτες φάσης 2 (CL002_168 και CL003_168). Η μελέτη ADVOCATE (υποστηρικτικής: ChemoCentryx) θεωρήθηκε η βασική μελέτη για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας του Tanneos στη θεραπευτική του ένδειξη.

Τον Ιανουάριο του 2026, ο EMA έλαβε γνώση νέων πληροφοριών οι οποίες ήγειραν ερωτήματα σχετικά με την ακεραιότητα των δεδομένων της μελέτης ADVOCATE. Οι νέες πληροφορίες αφορούσαν συγκεκριμένα τη διαχείριση της βάσης δεδομένων της μελέτης ADVOCATE από τον υποστηρικτή. Το γεγονός αυτό ήγειρε σοβαρά ερωτήματα σχετικά με το κατά πόσον είχαν πραγματοποιηθεί τροποποιήσεις στα δεδομένα της μελέτης, κατά πόσον οι εν λόγω ενέργειες (σε περίπτωση που υπήρξαν) ήταν σύμφωνες με το προκαθορισμένο πρωτόκολλο και το σχέδιο στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων της μελέτης, καθώς και το κατά πόσον αυτές οι νέες πληροφορίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν την αξιοπιστία της μελέτης ADVOCATE και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, η οποία αξιολόγηση είχε πραγματοποιηθεί στο παρελθόν με βάση τις πληροφορίες που είχε στη διάθεσή του ο EMA κατά τον χρόνο χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Tanneos από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

Ως εκ τούτου, στις 29 Ιανουαρίου 2026, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Tanneos και να γνωμοδοτήσει σχετικά με το εάν η σχετική άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Από την επανεξέταση των δεδομένων που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 20 διαπιστώθηκαν σοβαρές παραβιάσεις των αρχών της ορθής κλινικής πρακτικής κατά τον χειρισμό των δεδομένων του πρωτεύοντος τελικού σημείου της βασικής κλινικής μελέτης ADVOCATE.

Το προσωπικό του υποστηρικτή επανεξέτασε τα μη τυφλοποιημένα δεδομένα αποτελεσματικότητας μετά από ένα αρχικό κλείδωμα της βάσης δεδομένων (05 Νοεμβρίου 2019) και διαπίστωσε ότι δεν είχε αποδειχθεί ανωτερότητα του προϊόντος την εβδομάδα 52. Στη συνέχεια, με βάση τη γνώση των αποτελεσμάτων της θεραπείας, εξετάστηκαν εκ νέου 9 ασθενείς και διενεργήθηκε νέα κύρια ανάλυση, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την αλλαγή του μη στατιστικά σημαντικού αποτελέσματος σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ανωτερότητας την εβδομάδα 52. Ο υποστηρικτής δεν αποκάλυψε την αρχική ανάλυση και τις τροποποιήσεις των δεδομένων μετά την άρση της τυφλοποίησης των δεδομένων της αρχικής αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, ούτε τις διαδικασίες μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας. Αντιθέτως, στην έκθεση της κλινικής μελέτης αναφέρεται ρητά ότι έχει τηρηθεί η διαδικασία άρσης της τυφλοποίησης που περιγράφεται στο πρωτόκολλο. Ενώ ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) έχει αιτιολογήσει την επανεξέταση λόγω σφαλμάτων στην αρχική αξιολόγηση, η επανεξέταση των δεδομένων σε επίπεδο ασθενούς, οι κανόνες αξιολόγησης και οι ορισμοί των τελικών σημείων δεν υποστηρίζουν τη δήλωση αυτή. Επιπλέον, ο χειρισμός των δεδομένων, όπως περιγράφεται, δεν συμμορφώνεται προς τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής (π.χ. ICH E6 Ορθή κλινική πρακτική

(ΟΚΠ) και ICH E9 Στατιστικές αρχές για τις κλινικές δοκιμές). Η παραβίαση αυτή δεν μπορεί να έχει αντίκτυπο σε ένα συγκεκριμένο μόνο μέρος των δεδομένων. Συνολικά, τα ζητήματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η μελέτη στο σύνολό της δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι συμμορφώνεται προς την ΟΚΠ και ότι είναι αξιόπιστη.

Η μελέτη ADVOCATE ήταν η μοναδική, βασική μελέτη που υποστήριξε την αρχική έγκριση του Tανneos. Σε αυτήν τη μελέτη, σύμφωνα με την έκθεση της κλινικής μελέτης που υποβλήθηκε στο πλαίσιο της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, η μη κατωτερότητα για ύφεση καταδείχθηκε την εβδομάδα 26, ενώ για παρατεταμένη ύφεση η ανωτερότητα σε σύγκριση με το φάρμακο σύγκρισης τεκμηριώθηκε την εβδομάδα 52. Κατά τον χρόνο έγκρισης της άδειας κυκλοφορίας, θεωρήθηκε ότι για την ύφεση την εβδομάδα 26, η ερμηνεία της μη κατωτερότητας ήταν περίπλοκη καθώς αμφότερα τα σκέλη έλαβαν πρόσθετη ανοσοκατασταλτική θεραπεία επαγωγής. Ως εκ τούτου, ένας σημαντικός παράγοντας για τη λήψη απόφασης υπέρ της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας για το Tανneos βασίστηκε στην ανωτερότητα όσον αφορά το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 52. Για τους λόγους που εξηγήθηκαν ανωτέρω, είναι πλέον σαφές ότι η ανωτερότητα την εβδομάδα 52 δεν αποδείχθηκε ποτέ. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν, τα οποία αποτέλεσαν τη βάση της αρχικής αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου κατά τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή, ήταν εσφαλμένα και παραπλανητικά ως προς το θέμα αυτό.

Ο ΚΑΚ ισχυρίστηκε ότι τα δεδομένα κατά το αρχικό κλείδωμα της βάσης δεδομένων είναι σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική και ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καταδειχθεί η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας, καθώς η μελέτη δεν συμμορφώνεται προς την ορθή κλινική πρακτική, όπως περιγράφεται ανωτέρω. Επιπλέον, ακόμη και αν τα αποτελέσματα που βασίζονται στο αρχικό κλείδωμα της βάσης δεδομένων της 5ης Νοεμβρίου 2019 θεωρούνταν αξιόπιστα, όπως ισχυρίστηκε ο ΚΑΚ, το βασικό αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας θα ήταν η μη κατωτερότητα της αβακοπάνης (χορηγούμενη έως 52 εβδομάδες) έναντι του φαρμάκου σύγκρισης (εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με αρχικό κύκλο θεραπείας με πρεδνιζόνη διάρκειας 20 εβδομάδων), τις εβδομάδες 26 και 52. Επιπλέον, τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης ADVOCATE, όπως ο δείκτης τοξικότητας γλυκοκορτικοειδών (GC), δεν ελέγχθηκαν ως προς την πολλαπλότητα και επηρεάζονται από τους ίδιους περιορισμούς του σχεδιασμού της μελέτης και της αξιοπιστίας που ισχύουν για τα πρωτεύοντα τελικά σημεία.

Πρόσθετα στοιχεία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αβακοπάνης, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης ασφάλειας AVACOSTAR μετά την κυκλοφορία στην αγορά, δεν είναι πειστικά, καταδεικνύουν περιορισμένο ή κλινικά μη σημαντικό όφελος, ενώ εμφανίζουν και περαιτέρω μεθοδολογικούς περιορισμούς, εγγενείς στις μελέτες παρατήρησης. Παρότι ορισμένες μελέτες ενδέχεται να υποδεικνύουν πιθανή επίδραση της αβακοπάνης στη μείωση των γλυκοκορτικοειδών, τα ευρήματα αυτά υπόκεινται σε σημαντικούς περιορισμούς στον σχεδιασμό της μελέτης και στερούνται της απαιτούμενης αξιοπιστίας για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας του Tανneos. Γενικά, τα εν λόγω αποδεικτικά στοιχεία δεν μπορούν να αντικαταστήσουν τα αποδεικτικά στοιχεία μιας δεόντως σχεδιασμένης και σύμφωνης προς την ορθή κλινική πρακτική μελέτης φάσης 3.

Σε ό,τι αφορά την εικόνα ασφάλειας της αβακοπάνης, μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας αναφέρθηκαν αρκετά, προκαλούμενα από το φάρμακο, θανατηφόρα περιστατικά ηπατικής βλάβης ή/και συνδρόμου απόφραξης του χοληδόχου πόρου, ενώ οι 3 τελευταίες διαδικασίες ενιαίας αξιολόγησης της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUSA) είχαν ως αποτέλεσμα την αντίστοιχη επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο σοβαρός κίνδυνος ηπατικής βλάβης. Ειδικότερα, κατά την τελευταία ενιαία αξιολόγηση της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUSA), οι νέες πληροφορίες ασφάλειας που σχετίζονται με τον συγκεκριμένο κίνδυνο οδήγησαν στη σύσταση περί εισαγωγής αυστηρότερων συμβουλών παρακολούθησης κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας.

Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη ότι η βασική μελέτη που υποστηρίζει την άδεια κυκλοφορίας θεωρείται μη αξιόπιστη λόγω της σοβαρής παραβίασης της ορθής κλινικής πρακτικής, συνάγεται το συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει πλέον απόδειξη οφέλους που να υπερτερεί των κινδύνων που συνδέονται με το Tανneos, ιδίως των σοβαρών ηπατικών κινδύνων.

Η CHMP αναγνωρίζει ότι το Tανneos ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία μιας σοβαρής σπάνιας νόσου που συνδέεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αναγνωρίζεται επίσης ότι οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες. Ωστόσο, η αβακοπάνη δεν αντικαθιστά την καθιερωμένη βασική θεραπεία, δηλαδή τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη ή κυκλοφωσφαμίδη σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοειδή (GCs). Ως εκ τούτου, ελλείψει αβακοπάνης, εξακολουθούν να υπάρχουν διαθέσιμες αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για την κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) και τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA). Σε αυτό το πλαίσιο, ο θεραπευτικός ρόλος της αβακοπάνης ορίζεται ως στρατηγική βελτιστοποίησης και όχι ως απαραίτητη θεραπεία.

Μολονότι αναγνωρίζεται ότι ο ΚΑΚ έχει υποδείξει τη δυνατότητα διεξαγωγής νέας μετεγκριτικής μελέτης αποτελεσματικότητας με στόχο την παροχή δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Tανneos στο μέλλον, αυτό δεν επηρεάζει το παρόν συμπέρασμα, το οποίο βασίζεται στα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα.

Τέλος, επισημαίνεται ότι η ισχύς της άδειας κυκλοφορίας για το Tανneos λήγει τον Ιανουάριο του 2027 και η άδεια κυκλοφορίας θα λήξει εάν δεν ανανεωθεί, κάτι για το οποίο απαιτείται απόδειξη θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου. Ο ΚΑΚ δεν διεξάγει μελέτη που βρίσκεται σε εξέλιξη ούτε έχει προγραμματίσει εναλλακτική κλινική μελέτη δεόντως σχεδιασμένη για την αντικατάσταση της μελέτης ADVOCATE, ώστε να καταδείξει θετική σχέση οφέλους-κινδύνου σε καθορισμένο πληθυσμό ασθενών, πριν από τη λήξη της άδειας κυκλοφορίας (όπως απαιτείται από την «Κατευθυντήρια γραμμή για την επεξεργασία των αιτήσεων ανανέωσης στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας», EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Ως εκ τούτου, η CHMP δεν μπόρεσε να προσδιορίσει κάποια προϋπόθεση που θα μπορούσε να πληρούται προκειμένου να καταδειχθεί η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του Tανneos.

Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Tανneos είναι αρνητική και ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη της άδειας κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα. Ως εκ τούτου, συνιστάται η ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Tανneos.
- Η CHMP επανεξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας εγγράφως και στο πλαίσιο των προφορικών εξηγήσεων, περιλαμβανομένων των νέων πληροφοριών σχετικά με τον χειρισμό των δεδομένων της μελέτης ADVOCATE, ήτοι της βασικής μελέτης που υποβλήθηκε στο πλαίσιο της αρχικής αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Tανneos. Επιπλέον, η CHMP έλαβε υπόψη τις απόψεις των εκπροσώπων των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων, καθώς και τις ληφθείσες γραπτές παρεμβάσεις τρίτων.
- Η CHMP επισήμανε ότι τα δεδομένα της μελέτης ADVOCATE που παρασχέθηκαν κατά τον χρόνο αξιολόγησης της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ήταν εσφαλμένα και παραπλανητικά.
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μελέτη ADVOCATE διεξήχθη κατά παραβίαση των αρχών ορθής κλινικής πρακτικής. Ως αποτέλεσμα της εν λόγω παραβίασης, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας.

Επιπλέον, τα πρόσθετα δεδομένα που προέκυψαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας δεν θεωρούνται επαρκή για την επιβεβαίωση των αρχικών στοιχείων που είχαν παρασχεθεί στο πλαίσιο της μοναδικής βασικής μελέτης (ADVOCATE) προκειμένου να καταδειχθεί το κλινικό όφελος του Τανneos στην εγκεκριμένη ένδειξή του.

- Η CHMP επισήμανε επίσης το γνωστό προφίλ ασφάλειας του Τανneos, ιδίως όσον αφορά τους σοβαρούς ηπατικούς κινδύνους. Οι κίνδυνοι αυτοί δεν αντισταθμίζονται πλέον από κάποιο αποδεδειγμένο όφελος.
- Επιπλέον, η CHMP δεν μπόρεσε να προσδιορίσει καμία εφικτή προϋπόθεση που θα μπορούσε να πληροῦται προκειμένου να καταδειχθεί η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του Τανneos.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Τανneos δεν είναι θετική και ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της άδειας κυκλοφορίας, όπως προβλέπεται στο άρθρο 8 της οδηγίας 2001/83/EK, είναι εσφαλμένα.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η επιτροπή εισηγείται την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας του Τανneos.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ