

Lisa
Teaduslikud järeldused

Ravimil on müügiluba lõppenud

Teaduslikud järeldused

Tavneos (avakopaan) on keskse müügiloaga ravim, mis sai Euroopa Liidus müügiloa 11. jaanuaril 2022 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõike 3 kohase taotluse alusel. Tavneos, koos rituksimabi või tsüklofosfamiidi raviskeemiga, on näidustatud raske aktiivse granulomatoosse polüangiidiga (GPA) või mikroskoopilise polüangiidiga (MPA) täiskasvanud patsientide raviks.

Taotleja Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France esitatud Tavneose müügiloa taotlus sisaldas üht III faasi kliinilist uuringut (ADVOCATE ehk uuring CL010_168) ja kaht toetavat II faasi kliinilist uuringut (CL002_168 ja CL003_168). Uuringut ADVOCATE (sponsor: ChemoCentryx) peeti keskseks registreerimisuuringuks Tavneose kliinilise efektiivsuse hindamisel ravimi näidustusel.

Jaanuaris 2026 sai EMA uut teavet, mis tekitas küsimusi uuringu ADVOCATE andmetervikluse kohta. Uus teave oli seotud sellega, kuidas sponsor käitles uuringu ADVOCATE andmebaasi. See tõstatas tõsisemaid küsimusi, kas uuringuandmeid on muudetud, kas selline tegevus (kui see toimus) on kooskõlas uuringu eelmääratud protokolliga ja statistikaanalüüsi kavaga ning kas see uus teave võib mõjutada uuringu ADVOCATE usaldusväärsust ja tulemuste hindamist, mis toimus varem teabe põhjal, mis oli EMA-le kättesaadav ajal, mil Euroopa Komisjon andis Tavneose müügiloa.

Seetõttu algatas Euroopa Komisjon 29. jaanuaril 2026 määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool kirjeldatud probleemide mõju Tavneose kasulikkuse ja riski suhtele ning esitada arvamuse, kas asjaomane müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Artikli 20 kohase esildismenetluse raames toimunud andmete läbivaatamisel ilmnes, et keskses registreerimisuuringu, kliinilises uuringus ADVOCATE esines esmase tulemusnäitaja andmete käitlemisel raskeid hea kliinilise tava põhimõtete rikkumisi.

Sponsori töötajad vaatasid katkestatud pimemenetlusega efektiivsusandmed läbi pärast esialgset andmebaasi lukustamist (5. novembril 2019) ja avastasid, et paremus 52. nädalal ei olnud tõendatud. Järgmiseks taashinnati 9 patsiendi andmeid teadaolevate ravitulemuste alusel ja seejärel korraldati esmast analüüsi, mille tulemusel muutus paremus 52. nädalal statistiliselt ebaolulisest statistiliselt oluliseks tulemuseks. Sponsor ei avalikustanud algses müügiloa taotluse menetluses ega müügiloajärgses menetluses algses analüüsi ega pimemenetluse katkestamise järgseid muudatusi andmetes. Vastupidi – kliinilise uuringu aruandes oli erimärke, et järgiti uuringuprotokollis kirjeldatud pimemenetluse katkestamise menetlust. Kuigi ravimi müügiloa hoidja on uut hinnangut põhjendanud vigadega algses hinnangus, ei toeta patsienditaseme andmete ning hinnangueeskirjade ja tulemusnäitajate määratluste läbivaatamine seda väidet. Lisaks ei vasta andmete kirjeldatud käitlemine hea kliinilise tava põhimõtetele (nt dokumentidele ICH E6 „Hea kliiniline tava“ ja ICH E9 „Kliiniliste uuringute statistikapõhimõtted“). Selle rikkumise mõju ei piirdu andmete teatud osaga. Kokkuvõttes järeldati nende probleemide põhjal, et kogu uuringut ei saa pidada heale kliinilisele tavale vastavaks ega usaldusväärseks.

Uuring ADVOCATE oli ainus keskne registreerimisuuring, mis toetas Tavneose esialgset heakskiitu. Selles uuringus tõendati müügiloa taotluse osana esitatud kliinilise uuringu aruande kohaselt mittehalvemust remissiooni korral 26. nädalal, kusjuures paremus võrreldes võrdlusravimiga dokumenteeriti 52. nädalal püsinud remissiooni korral. Müügiloa andmise ajal leiti, et 26. nädalal toimunud remissiooni korral oli mittehalvemuse tõlgendamine keerukas, sest mõlemad rühmad said täiendavat immunosupressiivset induktsioonravi. Seega oli Tavneose müügiloa andmise ajal kasulikkuse ja riski positiivset suhet toetav oluline otsustav tegur efektiivsuse esmase tulemusnäitaja paremus 52. nädalal. Eespool selgitatud põhjustel on nüüd selge, et paremus 52. nädalal oli

tõendamata. Andmed, mis esitati selle ravimi müügiloo taotluse osana ja mis olid algse kasulikkuse ja riski suhte hindamise aluseks, olid seega ebaõiged ja eksitavad.

Ravimi müügiloo hoidja väitis, et andmed algse andmebaasi lukustamise ajal vastavad heale kliinilisele tavale ning on usaldusväärsed, et tõendada positiivset kasulikkuse ja riski suhet. Neid andmeid ei saa siiski kasutada efektiivsuse toetuseks, sest uuring ei vasta heale kliinilisele tavale, nagu eespool kirjeldatud. Isegi kui andmebaasi esialgse, 5. novembri 2019 lukustamise aegseid tulemusi pidada usaldusväärseks, nagu väidab ravimi müügiloo hoidja, oleks peamine efektiivsustulemus avakopaani mittehalmumus (manustatuna kuni 52 nädalat) võrreldes võrdlusravimiga (platseebo koos esialgse 20-nädalase prednisooni ravikuuriga) 26. ja 52. nädalal. Lisaks ei kontrollitud uuringus ADVOCATE teisesid tulemusnäitajaid, näiteks glükokortikoidi toksilisuse indeksit, kordsuse suhtes ning neid mõjutavad samad uuringu ülesehituse ja usaldusväärsuse piirangud kui esmaste tulemusnäitajate suhtes.

Täiendavad turustamisjärgsed tõendid avakopaani efektiivsuse kohta, sealhulgas turustusjärgne vaatluslik ohutusuuring AVACOSTAR, ei ole veenvad, tõendavad piiratud või kliiniliselt ebaolulist kasulikkust, ning neid kitsendavad lisaks vaatlusuuringutele omased meetodikapiirangud. Kuigi mõni uuring võib viidata avakopaani võimalikule glükokortikoidide säästvale toimele, on nende tähelepanekute korral uuringu ülesehituses olulisi piiranguid ja puudub Tavneose efektiivsuse toetamiseks vajalik usaldusväärsus. Üldiselt ei asenda need tõendid tõendeid, mis saadakse adekvaatselt kavandatud ja heale kliinilisele tavale vastavast III faasi uuringust.

Seoses avakopaani ohutusprofiiliga on pärast esmast müügiluba teatatud mitmest surmlõppega ravimi põhjustatud maksakahjustuse ja/või kaduva sapijuha sündroomi juhtumist ning viimase 3 perioodilise ohutusaruande menetluse tulemusena ajakohastati vastavalt ravimiteavet, et minimeerida maksakahjustuste rasket riski. Eelkõige soovitati viimases perioodilise ohutusaruande menetluses nimetatud riski kohta saadud uue ohutusteabe alusel kehtestada rangemad seiresoovitused esimese 3 ravikuu ajal.

Võttes arvesse, et müügiluba toetavat kesket registreerimisuurikut ei peeta hea kliinilise tava raske rikkumise tõttu usaldusväärseks, järeldatakse, et enam ei ole tõendatud kasulikkus, mis kaaluks üles Tavneose riskid, eelkõige rasked maksariskid.

Inimravimite komitee võtab teadmiseks, et Tavneos on näidustatud suure haigestumuse ja suremusega raske harvikaiguse lisaraviks. Samuti tunnistatakse, et ravivõimalused on piiratud. Avakopaan ei asenda siiski hästi tõestatud baasravi, nimelt rituksimabi või tsüklofosfamiidi koos glükokortikoididega. Sel põhjusel on avakopaani puudumisel endiselt olemas granulomatoosse polüangiidi ja mikrokoopilise polüangiidi efektiivsed ravivõimalused. Seega ei ole avakopaan asendamatu ravi, vaid terapeutilise rolli kontekstis on pigem tegu optimeerimisstrateegiaga.

Kuigi tunnistatakse, et ravimi müügiloo hoidja on maininud võimalust teha uus müügiloajärgne efektiivsusuuring, et saada Tavneose efektiivsusandmeid tulevikus, ei mõjuta see käesolevat järeldust, mis põhineb praegu kättesaadavatel andmetel.

Viimaseks märgitakse, et Tavneose müügiloo kehtivus lõpeb jaanuaris 2027 ja müügiluba aegub, kui seda ei pikendata, mis nõuaks kasulikkuse ja riski positiivse suhte tõendamist. Ravimi müügiloo hoidjal ei ole toimuvat ega kavandatavat alternatiivset kliinilist uuringut, mis oleks adekvaatselt kavandatud uuringu ADVOCATE asendamiseks, et tõendada kasulikkuse ja riski positiivset tasakaalu määratletud patsiendirühmas enne müügiloo kehtivuse lõppu (nagu on nõutud tsentraliseeritud menetluse pikenduste käsitlemise suunises, EMEA/CHMP/2990/00 Rev. 4). Seega ei suutnud inimravimite komitee tuvastada ühtki tingimust, mida täita, et tõendada Tavneose kasulikkuse ja riski positiivset suhet.

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et Tavneose kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne ning müügiluba toetanud andmed on ebaõiged. Sel põhjusel soovitatakse müügiluba tühistada.

Inimravimite komitee arvamus

Arvestades järgmist:

- inimravimite komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust Tavneose kohta.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed, mille ravimi müügiloo hoidja esitas kirjalikult ja suuliselt, sealhulgas uue teabe, mis on seotud Tavneose esmase müügiloo taotlust toetava keskse registreerimisuuringu ADVOCATE andmete käitlemisega. Lisaks võttis inimravimite komitee arvesse patsientide esindajate ja tervishoiutöötajate esindajate suulise selgituse ajal esitatud seisukohti ning kolmandatelt isikutelt saadud kirjalikud menetlusse astumise avaldused.
- Inimravimite komitee märkis, et andmed, mis esitati müügiloo taotluse hindamise ajal uuringu ADVOCATE kohta, olid ebaõiged ja eksitavad.
- Inimravimite komitee järeldas, et uuring ADVOCATE toimus hea kliinilise tava põhimõtteid rikkudes. Selle rikkumise tõttu ei saa efektiivsuse tõendamisel tugineda uuringu tulemustele. Lisaks ei peeta kättesaadavaid täiendavaid turustusjärgseid andmeid piisavaks, et esitada kinnitavaid tõendeid, mis algselt esitati ainsas keskses registreerimisuuringus (ADVOCATE), et tõendada Tavneose kliinilist kasulikkust heakskiidetud näidustusel.
- Inimravimite komitee võttis teadmiseks ka Tavneose teadaoleva ohutusprofiili, eelkõige rasked maksariskid. Tõestatud kasulikkus ei ületa enam neid riske.
- Lisaks ei suutnud inimravimite komitee tuvastada ühtki teostatavat tingimust, mida täita, et tõendada Tavneose kasulikkuse ja riski positiivset suhet.

Seetõttu on komitee arvamusel, et Tavneose kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne ning direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 8 sätestatud müügiluba toetavad andmed on ebaõiged.

Seepärast soovib komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt Tavneose müügiloo tühistada.