

Liite
Tieteelliset päätelmät

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Tieteelliset päätelmät

Tavneos (avakopaani) on keskitetyssä menettelyssä myyntiluvan saanut lääkevalmiste, joka sai direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 kohdan mukaisen hakemuksen perusteella myyntiluvan Euroopan unionissa (EU) 11. tammikuuta 2022. Tavneos on tarkoitettu rituksimabin tai syklofosfamidin kanssa käytettynä sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on vaikea aktiivinen granulomatoottinen polyangiitti (GPA) tai mikroskooppinen polyangiitti (MPA).

Hakijan, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Francen, toimittamaan Tavneosia koskevaan myyntilupahakemukseen sisältyi yksi vaiheen 3 kliininen tutkimus (ADVOCATE, tunnetaan myös nimellä CL010_168) ja kaksi tukea antavaa vaiheen 2 kliinistä tutkimusta (CL002_168 ja CL003_168). ADVOCATE-tutkimusta (toimeksiantaja: ChemoCentryx) pidettiin Tavneosin kliinisen tehon arvioinnin avaintutkimuksena sen käyttöaiheessa.

Tammikuussa 2026 EMA sai uusia tietoja, joiden perusteella esiin tuli kysymyksiä ADVOCATE-tutkimuksen tietojen eheydestä. Uudet tiedot koskivat erityisesti sitä, miten toimeksiantaja on käsitellyt ADVOCATE-tutkimuksen tietokantaa. Esiin tuli vakavia kysymyksiä siitä, oliko tutkimustietoihin tehty muutoksia, olivatko tällaiset toimet (jos sellaisia oli tehty) ennalta määritetyn tutkimussuunnitelman ja tilastollisen analyysisuunnitelman mukaisia ja voisivatko nämä uudet tiedot vaikuttaa ADVOCATE-tutkimuksen luotettavuuteen ja tulosten arviointiin, joka oli tehty niiden tietojen perusteella, jotka olivat EMAn saatavilla silloin, kun Euroopan komissio myönsi Tavneosille myyntiluvan.

Tämän vuoksi Euroopan komissio käynnisti 29. tammikuuta 2026 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevää komiteaa (CHMP) arvioimaan edellä mainittujen kysymysten vaikutusta Tavneosin hyöty-haittasapainoon ja antamaan lausunnon siitä, pitäisikö lääkevalmisteen myyntilupa säilyttää, pitäisikö sitä muuttaa vai pitäisikö se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Asetuksen 20 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn yhteydessä toimitettujen tietojen arviointi on osoittanut, että kliinisen avaintutkimuksen (ADVOCATE) ensisijaista päätetapahtumaa koskevien tietojen käsittelyssä on rikottu vakavasti hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteita.

Toimeksiantajan henkilöstö arvioi sokkouttamattomia tehoa koskevia tietoja tietokannan ensimmäisen lukituksen jälkeen (5. marraskuuta 2019) ja havaitsi, että paremmuutta ei ollut osoitettu viikolla 52. Sen jälkeen yhdeksän potilaan tiedot arvioitiin uudelleen perustuen tiedettyihin hoitotuloksiin, minkä jälkeen ensisijainen analyysi tehtiin uudelleen. Tämän tuloksena paremmuus viikolla 52 muuttui ei-merkitsevältä tilastollisesti merkitseväksi tulokseksi. Toimeksiantaja ei antanut tiedoksi alkuperäistä analyysia eikä sokkoutuksen purkamisen jälkeisiä tietojen muutoksia alkuperäisessä myyntilupahakemuksessa eikä myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä menettelyissä. Sen sijaan kliinisessä tutkimusraportissa nimenomaisesti todettiin, että tutkimussuunnitelmassa kuvattua sokkoutuksen purkamisprosessia oli noudatettu. Myyntiluvan haltija on perustellut uudelleenarviointia alkuperäisessä arvioinnissa ilmenneillä virheillä, mutta potilastason tietojen, arviointisääntöjen ja päätetapahtuman määritelmien uudelleentarkastelu ei tue tätä lausuntoa. Lisäksi tietojen käsittely, sellaisena kuin se on kuvattu, ei ole hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden mukaista (esim. *ICH E6 Good Clinical Practice* ja *ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials*). Tämän rikkomuksen vaikutusta ei voida eristää koskemaan ainoastaan tiettyä tietojen osaa. Kaikkien näiden seikkojen perusteella päätellään, että tutkimusta ei voida kokonaisuudessaan pitää hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisena ja luotettavana.

ADVOCATE-tutkimus oli yksi kliininen avaintutkimus, joka tuki Tavneosin ensimmäistä hyväksymistä. Myyntilupahakemuksen osana toimitetun kliinisen tutkimusraportin mukaan yhdenveroisuus osoitettiin tutkimuksessa remission osalta viikolla 26, ja paremmuus vertailuvalmisteeseen nähden dokumentoitiin pitkäaikaisen remission osalta viikolla 52. Myyntiluvan myöntämisen aikaan todettiin, että yhdenveroisuuden tulkinta oli remission suhteen haasteellista viikolla 26, koska kumpikin ryhmä sai lisäksi immunosuppressiivista induktiohoitoa. Näin ollen tärkeä suotuisan hyöty-haittasapainon määrittävä tekijä Tavneosin myyntiluvan myöntämisen aikaan perustui paremmuuteen tehon ensisijaisessa päätetapahtumassa viikolla 52. Edellä esitettyjen syiden vuoksi on nyt selvää, että paremmuutta viikolla 52 ei koskaan osoitettu. Tämän lääkevalmisteen myyntilupahakemuksessa esitetyt tiedot, jotka tuolloin muodostivat hyötyjen ja haittojen alkuperäisen arvioinnin perustan, olivat näin ollen tältä osin virheellisiä ja harhaanjohtavia.

Myyntiluvan haltija on väittänyt, että tietokannan tiedot sen ensimmäisen lukituksen ajankohtana ovat hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisia ja että niiden perusteella voidaan luotettavasti osoittaa hyöty-haittasapainon olevan suotuisa. Näitä tietoja ei kuitenkaan voida käyttää tehon osoittamiseen, koska tutkimus ei ole hyvän kliinisen tutkimustavan mukainen, kuten edellä todettiin. Vaikka 5. marraskuuta 2019 tapahtuneen tietokannan ensimmäisen lukituksen ajankohtana voimassa olleita tuloksia pidettäisiin myyntiluvan haltijan väitteiden mukaisesti luotettavina, saatava pääasiallinen tehoa koskeva tulos olisi avakopaanin (enintään 52 viikkoa kestävä hoito) yhdenveroisuus vertailuvalmisteen kanssa (lumelääke yhdessä ensimmäisten 20 viikon aikana annetun prednisonikuurin kanssa) viikoilla 26 ja 52. Lisäksi ADVOCATE-tutkimuksen toissijaisia päätetapahtumia, kuten glukokortikoidien toksisuusindeksiä, ei kontrolloitu kerrannaisuuden osalta. Niitä koskevat samat tutkimussuunnitelmaa ja luotettavuutta koskevat rajoitukset kuin ensisijaisia päätetapahtumia.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen lisänäyttö avakopaanin tehosta, mukaan lukien myyntiluvan myöntämisen jälkeinen havainnointiin perustuva turvallisuustutkimus AVACOSTAR, ei ole vakuuttavaa. Sen perusteella hyöty on vain hieman tai ei lainkaan kliinisesti merkittävää, ja sitä rajoittavat edelleen havainnoiviin tutkimuksiin liittyvät metodologiset rajoitukset. Vaikka jotkin tutkimukset viittaavat avakopaanin mahdolliseen glukokortikoideja säästävään vaikutukseen, näihin havaintoihin kohdistuu tutkimussuunnitelmassa merkittäviä rajoituksia, eivätkä havainnot ole riittävän vankkoja osoitukseksi Tavneosin tehosta. Kaiken kaikkiaan tämä näyttö ei voi korvata näyttöä, joka on saatu asianmukaisesti suunnitellusta ja hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisesta vaiheen 3 tutkimuksesta.

Avakopaanin turvallisuusprofiilista voidaan todeta, että alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu useista kuolemaan johtaneista tapauksista, joissa lääke on aiheuttanut maksavaurion ja/tai sappitiekadon (*vanishing bile duct syndrome*, VBDS), ja kolmen viimeisimmän yhden yhteisen määräämisen turvallisuuskatsauksen (PSUSA) perusteella valmistetietoja päivitettiin vastaavasti vakavan maksavaurioriskin minimoimiseksi. Viimeisimmässä määräämiskäytännössä turvallisuuskatsauksessa tähän riskiin liittyvien uusien turvallisuustietojen perusteella annettiin suositus ottaa käyttöön tiukemmat seurantaohjeet hoidon kolmen ensimmäisen kuukauden ajaksi.

Kaiken kaikkiaan voidaan todeta, että koska myyntilupaa tukevaa kliinistä avaintutkimusta ei pidetä luotettavana hyvän kliinisen tutkimustavan vakavan rikkomisen vuoksi, ei ole enää näyttöä siitä, että Tavneosin hyöty olisi suurempi kuin sen haitat, joihin kuuluvat erityisesti maksaan kohdistuvat vakavat riskit.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea toteaa, että Tavneos on tarkoitettu liitännäishoidoksi vakavaan harvinaiseen sairauteen, johon liittyy korkea sairastuvuus ja kuolleisuus. On myös tunnettua, että hoitovaihtoehtoja on vähän. Avakopaani ei kuitenkaan korvaa vakiintunutta perushoitoa eli rituksimabia tai syklofosfamidia annettuna yhdessä glukokortikoidien kanssa. Näin ollen GPA:han ja MPA:han on edelleen saatavilla tehokkaita hoitovaihtoehtoja, vaikka avakopaania ei voida

käyttää. Avakopaanin terapeuttinen rooli onkin pikemminkin olla optimoiva strategia kuin välttämätön hoito.

Myyntiluvan haltija on ilmoittanut mahdollisuudesta tehdä uusi myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus, jonka tavoitteena on saada tietoa Tavneosin tehosta tulevaisuudessa. Sillä ei kuitenkaan vaikutusta tähän päätelmään, joka perustuu tällä hetkellä saatavilla oleviin tietoihin.

Tavneosin myyntilupa on voimassa tammikuuhun 2027. Voimassaolo päättyy, jos myyntilupaa ei uusita, mikä edellyttäisi suotuisan hyöty-haittatasapainon osoittamista. Myyntiluvan haltijalla ei ole käynnissä tai suunnitteilla muuta kliinistä tutkimusta, joka olisi asianmukaisesti suunniteltu korvaamaan ADVOCATE-tutkimus ja jolla osoitettaisiin ennen myyntiluvan voimassaolon päättymistä, että hyöty-haittatasapaino on suotuista määritellyssä potilasryhmässä (kuten edellytetään ohjeessa *Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure* EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Näin ollen ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea ei voinut määrittää mitään ehtoa, jonka täytyessä Tavneosin hyöty-haittatasapaino olisi suotuista.

Kaiken kaikkiaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoo, että Tavneosin hyöty-haittatasapaino on kielteinen ja että myyntilupaa tukevat tiedot ovat virheellisiä. Siksi suositellaan, että myyntilupa peruutetaan kokonaan.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunto

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea ottaa huomioon seuraavat seikat:

- Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Tavneosia.
- Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea arvioi kaikki saatavilla olevat myyntiluvan haltijan kirjallisesti ja suullisesti toimittamat tiedot, mukaan lukien uudet tiedot, jotka koskivat tutkimustietojen käsittelyä ADVOCATE-tutkimuksessa eli Tavneosin alkuperäistä myyntilupahakemusta tukevassa kliinisessä avaintutkimuksessa. Lisäksi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea tarkasteli potilaiden edustajien ja terveydenhuollon ammattihenkilöstön edustajien suullisen selvityksen aikana esittämiä näkemyksiä sekä kolmansilta osapuolilta saatuja kirjallisia tietoja.
- Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea totesi, että myyntilupahakemuksen arvioinnin aikana saadut ADVOCATE-tutkimuksen tiedot olivat virheellisiä ja harhaanjohtavia.
- Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että ADVOCATE-tutkimus toteutettiin hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden vastaisesti. Tämän vuoksi tutkimuksen tuloksiin ei voida luottaa tehon osoittamisessa. Lisäksi myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuja muita tietoja ei pidetä riittävänä vahvistavana näyttönä sille näytölle, joka oli alun perin saatu yhdestä kliinisestä avaintutkimuksesta (ADVOCATE) ja joka osoitti Tavneosin kliinisen hyödyn sen hyväksytyssä käyttöaiheessa.
- Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea pani myös merkille Tavneosin tunnetun turvallisuusprofiilin ja erityisesti vakavat maksaan kohdistuvat riskit. Todettu hyöty ei enää ole suurempi kuin nämä riskit.
- Lisäksi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea ei voinut määrittää mitään ehtoa, jonka täytyessä Tavneosin hyöty-haittatasapaino olisi suotuista.

Siksi komitea katsoo, että Tavneosin hyöty-haittatasapaino ei ole suotuista ja että direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan mukaiset myyntilupaa tukevat tiedot ovat virheellisiä.

Näin ollen se suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että Tavneosin myyntilupa peruutetaan kokonaan.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa