

Prilog
Znanstveni zaključci

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

Lijek Tavneos (avakopan) odobren je centraliziranim postupkom te je za njega izdano odobrenje za stavljanje u promet u Europskoj uniji (EU) 11. siječnja 2022. na temelju zahtjeva u skladu s člankom 8. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ. Tavneos je, u kombinaciji s rituksimabom ili ciklofosfamidom, indiciran za liječenje odraslih bolesnika s teškom, aktivnom granulomatozom s poliangiitisom (GPA) ili mikroskopskim poliangiitisom (MPA).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Tavneos koji je podnio podnositelj zahtjeva, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, uključivao je jedno kliničko ispitivanje 3. faze (ADVOCATE, poznato i kao ispitivanje CL010_168) i dva pomoćna klinička ispitivanja 2. faze (CL002_168 i CL003_168). Ispitivanje ADVOCATE (naručitelj ispitivanja: ChemoCentryx) smatralo se ključnim ispitivanjem za ocjenu kliničke djelotvornosti lijeka Tavneos u njegovoj terapijskoj indikaciji.

EMA je u siječnju 2026. saznala za nove informacije koje su potakle pitanja o cjelovitosti podataka u ispitivanju ADVOCATE. Nove informacije posebno su se odnosile na način na koji je naručitelj ispitivanja postupao s bazom podataka za ispitivanje ADVOCATE. To je izazvalo ozbiljna pitanja o tome je li došlo do izmjena podataka ispitivanja, jesu li te (eventualne) radnje bile u skladu s prethodno utvrđenim planom protokola i statističke analize za ispitivanje te bi li te nove informacije mogle utjecati na pouzdanost i ocjenu rezultata ispitivanja ADVOCATE, koje je prethodno provedeno na temelju informacija dostupnih EMA-i u trenutku kada je Europska komisija izdala odobrenje za stavljanje u promet lijeka Tavneos.

Europska komisija stoga je 29. siječnja 2026. pokrenula postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je od Odbora za lijekove za humanu uporabu (CHMP) zatražila ocjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika lijeka Tavneos i davanje mišljenja o tome treba li to odobrenje za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili ukinuti.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Preispitivanjem podataka dostavljenih u kontekstu postupka upućivanja (arbitražnog postupka) u skladu s člankom 20. otkrivena su ozbiljna kršenja načela dobre kliničke prakse pri postupanju s podacima o primarnoj mjeri ishoda u pivotalnom kliničkom ispitivanju ADVOCATE.

Osoblje naručitelja ispitivanja ponovno je preispitalo neslijepe podatke o djelotvornosti nakon početnog zaključavanja baze podataka (5. studenoga 2019.) i utvrdilo da superiornost u 52. tjednu nije dokazana. Nakon toga je u devet bolesnika donesena ponovna ocjena na temelju saznanja o ishodima liječenja, nakon čega je provedena primarna analiza koja je rezultirala izmjenom iz neznačajnog u statistički značajan rezultat za superiornost u 52. tjednu. Naručitelj ispitivanja nije otkrio izvornu analizu i izmjene podataka nakon otkrivanja identiteta ispitivanog lijeka u početnom postupku izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili postupcima nakon izdavanja odobrenja. S druge strane, u izvješću o kliničkom ispitivanju izričito je navedeno da je primijenjen postupak otkrivanja identiteta naveden u protokolu. Iako je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet opravdao preispitivanje odluke pogreškama u početnom donošenju odluke, preispitivanje podataka na razini bolesnika te pravila donošenja odluke i definicije kliničkih parametara ne potkrepljuju tu izjavu. Nadalje, postupanje s podacima, kako je opisano, nije u skladu s načelima dobre kliničke prakse (npr. ICH E6 – dobra klinička praksa i ICH E9 – statistička načela za klinička ispitivanja). Učinak te povrede ne može se izolirati na određeni dio podataka. Ta pitanja zajedno dovode do zaključka da se ispitivanje u cjelini ne može smatrati usklađenim s dobrom kliničkom praksom i pouzdanim.

Ispitivanje ADVOCATE bilo je jedino pivotalno ispitivanje koje je potkrijepilo početno odobrenje lijeka Tavneos. U tom ispitivanju, prema izvješću o kliničkom ispitivanju, koje je podneseno u okviru zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet, neinferiornost je dokazana za remisiju u 26. tjednu, dok je superiornost u usporedbi s usporednim lijekom dokumentirana u 52. tjednu za održivu remisiju. U

trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet smatralo se da je za remisiju u 26. tjednu tumačenje neinferiornosti bilo složeno jer su obje skupine primile dodatno indukcijsko imunosupresivno liječenje. Stoga se važan odlučujući čimbenik u korist pozitivnog omjera koristi i rizika u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka Tavneos temeljio na superiornosti u pogledu primarne mjere ishoda djelotvornosti u 52. tjednu. Iz prethodno navedenih razloga sada je jasno da superiornost u 52. tjednu nikada nije dokazana. Podatci dostavljeni u okviru zahtjeva za izdavanje odobrenja za taj lijek, na kojima se u to vrijeme temeljila izvorna ocjena omjera koristi i rizika, stoga su u tom pogledu netočni i obmanjujući.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet tvrdio je da su podatci pri početnom zaključavanju baze podataka u skladu s dobrom kliničkom praksom i da se u njih može pouzdati kako bi se dokazao pozitivan omjer koristi i rizika. Međutim, ti se podatci ne mogu upotrijebiti kao potpora djelotvornosti jer ispitivanje nije u skladu s dobrom kliničkom praksom, kako je prethodno opisano. Nadalje, čak i ako bi se rezultati koji se temelje na početnom zaključavanju baze podataka od 5. studenoga 2019. smatrali pouzdanima kako tvrdi nositelj odobrenja, glavni rezultat djelotvornosti bila bi neinferiornost avakopana (primijenjenog do 52. tjedna) u usporedbi s usporednim lijekom (placebo zajedno s početnim 20-tjednim ciklusom prednizona) u 26. i 52. tjednu. Nadalje, sekundarni klinički parametri ispitivanja ADVOCATE, kao što je indeks toksičnosti glukokortikoida (GC), nisu bili kontrolirani za multiplicitet i na njih utječu ista ograničenja u pogledu ustroja i pouzdanosti ispitivanja koja se odnose na primarne kliničke parametre.

Dodatni dokazi o djelotvornosti avakopana nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući opservacijsko ispitivanje neškodljivosti nakon stavljanja u promet AVACOSTAR, nisu uvjerljivi, pokazuju ograničenu ili nikakvu klinički značajnu korist te su dodatno ograničeni metodološkim ograničenjima svojstvenima opservacijskim ispitivanjima. Iako neka ispitivanja mogu upućivati na mogući učinak avakopana koji omogućuje smanjenje primjene glukokortikoida, ti nalazi podliježu znatnim ograničenjima u pogledu ustroja ispitivanja i nisu dovoljno pouzdani da bi potkrijepili djelotvornost lijeka Tavneos. Općenito, ti dokazi ne mogu zamijeniti dokaze iz primjereno ustrojenog ispitivanja 3. faze koje je u skladu s dobrom kliničkom praksom.

Kad je riječ o sigurnosnom profilu avakopana, nakon početnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet prijavljen je niz smrtnih slučajeva povezanih sa sindromom oštećenja jetre i/ili sindromom nestajanja žučnih kanala izazvanih lijekovima, a postupci jedinstvene ocjene u okviru posljednja tri periodička izvješća o neškodljivosti lijeka rezultirali su odgovarajućim ažuriranjima informacija o lijeku kako bi se ozbiljan rizik od oštećenja jetre sveo na najmanju moguću mjeru. Konkretno, u posljednjem periodičkom izvješću o neškodljivosti lijeka, nove informacije o sigurnosti primjene povezane s tim rizikom dovele su do preporuke za uvođenje strožih savjeta za praćenje tijekom prva tri mjeseca liječenja.

Uzimajući u obzir činjenicu da se pivotalno ispitivanje kojim se podupire odobrenje za stavljanje lijeka u promet smatra nepouzdanim zbog ozbiljnog kršenja dobre kliničke prakse, zaključuje se da više ne postoje dokazi o koristi koja nadmašuje rizike povezane s lijekom Tavneos, osobito ozbiljne rizike za jetru.

CHMP priznaje da je lijek Tavneos indiciran kao pomoćno liječenje ozbiljne rijetke bolesti povezane s visokim morbiditetom i mortalitetom. Također je poznato da su terapijske mogućnosti ograničene. Međutim, avakopan ne zamjenjuje ustaljenu temeljnu terapiju, odnosno rituksimab ili ciklofosamid u kombinaciji s glukokortikoidom. Stoga su, u nedostatku avakopana, i dalje dostupne učinkovite mogućnosti liječenja za aktivnu granulomatozu s poliangiitisom (GPA) ili mikroskopski poliangiitis (MPA). Time se terapijska uloga avakopana stavlja u kontekst kao strategija optimizacije, a ne kao neophodno liječenje.

Iako se priznaje da je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet naveo mogućnost provođenja novog ispitivanja djelotvornosti lijeka nakon izdavanja odobrenja kako bi se pružili podatci o djelotvornosti lijeka Tavneos u budućnosti, to ne utječe na ovaj zaključak, koji se temelji na trenutačno dostupnim podacima.

Naposljetku, napominje se da valjanost odobrenja za stavljanje u promet lijeka Tavneos prestaje u siječnju 2027., a odobrenje za stavljanje lijeka u promet istječe ako se ne produlji, što bi zahtijevalo dokazivanje pozitivnog omjera koristi i rizika. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet trenutačno ne provodi niti ima planirano alternativno kliničko ispitivanje ustrojeno na odgovarajući način kako bi zamijenilo ispitivanje ADVOCATE te kako bi se dokazao pozitivan omjer koristi i rizika u definiranoj populaciji bolesnika prije isteka odobrenja za stavljanje lijeka u promet (kako je propisano u dokumentu „*Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure*” (Smjernice o obradi produljenja u centraliziranom postupku), EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Stoga CHMP nije mogao utvrditi uvjet koji bi se mogao ispuniti kako bi se dokazao pozitivan omjer koristi i rizika za lijek Tavneos.

CHMP općenito smatra da je omjer koristi i rizika lijeka Tavneos negativan i da su podatci na kojima se temelji odobrenje za stavljanje lijeka u promet netočni. Stoga se preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet.

Mišljenje CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Tavneos.
- CHMP je pregledao sve dostupne podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pisanom obliku i usmeno, uključujući nove informacije koje se odnose na obradu podataka u ispitivanju ADVOCATE, pivotalnom ispitivanju kojim se potkrepljuje početni zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka Tavneos u promet. Osim toga, CHMP je razmotrio stajališta predstavnika pacijenata i predstavnika zdravstvenih djelatnika iznesena tijekom usmenog obrazloženja, kao i pisane intervencije trećih strana.
- CHMP je napomenuo da su podatci dostavljeni u trenutku ocjene zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u okviru ispitivanja ADVOCATE bili netočni i obmanjujući.
- CHMP je zaključio da je ispitivanje ADVOCATE provedeno u suprotnosti s načelima dobre kliničke prakse. Kao rezultat tog kršenja, ne može se osloniti na rezultate ispitivanja kako bi se dokazala djelotvornost. Nadalje, dodatni podatci dostupni nakon odobrenja za stavljanje u promet ne smatraju se dostatnima za pružanje potvrdnih dokaza koji su prvotno dostavljeni u okviru jedinstvenog pivotalnog ispitivanja (ADVOCATE) kako bi se dokazala klinička korist lijeka Tavneos u odobrenoj indikaciji.
- CHMP je također napomenuo poznati sigurnosni profil lijeka Tavneos, osobito ozbiljne rizike za jetru. Utvrđene koristi više ne nadmašuju te rizike.
- Nadalje, CHMP nije mogao utvrditi nijedan izvediv uvjet koji bi se mogao ispuniti kako bi se dokazao pozitivan omjer koristi i rizika za lijek Tavneos.

Odbor stoga smatra da omjer koristi i rizika lijeka Tavneos nije povoljan i da su podatci na kojima se temelji odobrenje za stavljanje lijeka u promet iz članka 8. Direktive 2001/83/EZ netočni.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, Odbor preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Tavneos.