

Melléklet
Tudományos következtetések

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Tudományos következtetések

A Tavneos (avakopán) egy központilag engedélyezett gyógyszer, amely a 2001/83/EK irányelv 8. cikkének (3) bekezdése szerinti kérelem alapján 2022. január 11-én forgalombahozatali engedélyt kapott az Európai Unióban (EU). A Tavneos rituximabbal vagy ciklofoszfammal kombinálva súlyos, aktív granulomatózis poliangiitiszben (GPA) vagy mikroszkopikus poliangiitiszben (MPA) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

A kérelmező, a Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France által a Tavneos-ra vonatkozóan benyújtott forgalombahozatali engedély iránti kérelem egy III. fázisú klinikai vizsgálatot (ADVOCATE, más néven CL010_168 vizsgálat) és két II. fázisú támogató klinikai vizsgálatot (CL002_168 és CL003_168) tartalmazott. Az ADVOCATE vizsgálat (szponzor: ChemoCentryx) a Tavneos klinikai hatásosságának értékelése szempontjából kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatnak minősült a terápiás javallatában.

Az EMA 2026 januárjában olyan új információk birtokába jutott, amelyek kérdéseket vetettek fel az ADVOCATE vizsgálat adatintegritásával kapcsolatban. Az új információk kifejezetten az ADVOCATE vizsgálati adatbázis szponzor általi kezelésére vonatkoztak. Ez komoly kérdéseket vetett fel azzal kapcsolatban, hogy módosultak-e a vizsgálati adatok, hogy ezek az intézkedések (ha voltak ilyenek) összhangban voltak-e a vizsgálat előre meghatározott protokolljával és statisztikai elemzési tervével, és hogy ezek az új információk befolyásolhatták-e potenciálisan az ADVOCATE vizsgálat megbízhatóságát és eredményeinek értékelését, amely vizsgálatot előzőleg az EMA számára a Tavneos-ra vonatkozó forgalombahozatali engedély Európai Bizottság általi megadásának időpontjában rendelkezésre álló információk alapján végeztek el.

Az Európai Bizottság ezért 2026. január 29-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást indított, és felkérte az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát (CHMP), hogy értékelje a fenti aggályoknak a Tavneos előny-kockázat profiljára gyakorolt hatását, és nyilvánítson véleményt arról, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyt fenn kell-e tartani, kell-e módosítani, fel kell-e függeszteni vagy vissza kell-e vonni.

A tudományos értékelés átfogó összegzése

A 20. cikk szerinti betervezési eljárás keretében szolgáltatott adatok felülvizsgálata a helyes klinikai gyakorlat elveinek súlyos megsértését tárta fel az elsődleges végponti adatoknak az ADVOCATE pivotális klinikai vizsgálat során történő kezelésében.

A szponzor munkatársai az adatbázis kezdeti zárolását (2019. november 5.) követően felülvizsgálták a hatásosságra vonatkozó, feltört kódolású adatokat, és kimutatták, hogy az 52. héten a superioritás nem nyert igazolást. Ezt követően 9 beteget a kezelés kimenetelére vonatkozó ismeretek alapján újra elbíráltak, majd az elsődleges elemzést megismételték, melynek következtében az 52. héten a superioritás tekintetében nem szignifikáns eredmény statisztikailag szignifikáns eredményre változott. A szponzor sem a forgalombahozatali engedély iránti kérelem eredeti változatában, sem az engedélyezés utáni eljárásokban nem hozta nyilvánosságra az eredeti elemzést és a kódfeltörés utáni adatmódosításokat. Épp ellenkezőleg, a klinikai vizsgálati jelentés kifejezetten azt állította, hogy a protokollban vázolt kódfeltörési folyamatot követték. Noha a forgalombahozatali engedély jogosultja az első elbírálás során elkövetett hibákra hivatkozva indokolta az újbóli elbírálást, a betegsúly adatok, valamint az elbírálási szabályok és a végpont-meghatározások felülvizsgálata nem támasztja alá ezt az állítást. Ezen túlmenően az ismertetett adatkezelés nem felel meg a helyes klinikai gyakorlat elveinek (pl. az ICH E6 „Helyes klinikai gyakorlat” és az ICH E9 „Klinikai vizsgálatokra vonatkozó statisztikai alapelvek” című iránymutatásnak). Ezen elvek megsértésének hatása nem különíthető el az adatok egy bizonyos részétől. E problémák együttesen arra engednek következtetni, hogy a vizsgálat egésze nem tekinthető a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelőnek és megbízhatónak.

Az ADVOCATE vizsgálat a Tavneos eredeti jóváhagyását alátámasztó, egységes pivotális vizsgálat volt. Ebben a vizsgálatban a forgalombahozatali engedély iránti kérelem részeként benyújtott klinikai vizsgálati jelentés szerint a 26. héten igazolást nyert a non-inferioritás a remisszió tekintetében, míg az 52. héten a komparátor készítményhez képest nagyobb hatásosságot dokumentáltak a tartós remisszió tekintetében. A forgalombahozatali engedély jóváhagyásakor úgy vélték, hogy a 26. héten a remisszió tekintetében bonyolult volt a non-inferioritás értelmezése, mivel mindkét karon további immunszuppresszív indukciós kezelés történt. Ezért a Tavneos esetében a forgalombahozatali engedély megadásakor a pozitív előny-kockázat profil mellett az elsődleges hatásossági végpontnál az 52. héten tapasztalt nagyobb hatásosság volt a lényeges és döntő tényező. A fent kifejtett okok miatt immár egyértelmű, hogy az 52. héten a szuperioritás egyáltalán nem nyert igazolást. Ezért a forgalombahozatali engedély iránti kérelem részeként a szóban forgó gyógyszerre vonatkozóan benyújtott adatok, amelyek az adott időpontban az eredeti előny-kockázat értékelés alapját képezték, ebben a tekintetben helytelenek és félrevezetőek voltak.

A forgalombahozatali engedély jogosultja azt állította, hogy az adatbázis kezdeti zárólásakor az adatok a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelőek voltak, és azokra hagyatkozni lehetett a pozitív előny-kockázat profil igazolásához. Ezek az adatok azonban nem használhatók fel a hatásosság alátámasztására, mivel a vizsgálat a fent leírtak szerint nem felel meg a helyes klinikai gyakorlatnak. Ezen túlmenően, még ha a kezdeti, 2019. november 5-i adatbázis-záróláson alapuló eredményeket megbízhatónak is kellene tekinteni, ahogyan azt a forgalombahozatali engedély jogosultja állítja, a fő hatásossági eredmény a (legfeljebb 52 hétig alkalmazott) avakopán a 26. és 52. héten tapasztalt non-inferioritása lenne a komparátor készítményhez (placebo, valamint egy kezdeti 20 hetes prednizon ciklus) képest. Továbbá az ADVOCATE másodlagos végpontokat, például a glükokortikoid-toxicitási indexet nem kontrollálták a multiplicitás szempontjából, és azok a vizsgálati terv és a megbízhatóság tekintetében ugyanúgy korlátozás alá esnek, mint az elsődleges végpontok.

Az avakopán hatásosságára vonatkozó további, forgalomba hozatal utáni bizonyítékok – többek között az AVACOSTAR elnevezésű, engedélyezés utáni, megfigyelésen alapuló gyógyszerbiztonsági vizsgálat – nem meggyőzőek, korlátozott vagy klinikailag nem jelentős előnyt mutatnak, és azokat tovább szűkítik a megfigyelésen alapuló vizsgálatokban rejülő módszertani korlátok. Bár egyes vizsgálatok az avakopán lehetséges glükokortikoid-kímélő hatására utalhatnak, ezeket a megállapításokat jelentősen korlátozza a vizsgálati terv, és nem rendelkeznek a Tavneos hatásosságának alátámasztásához szükséges megalapozottsággal. Ezek a bizonyítékok általában véve nem helyettesíthetnek megfelelően megtervezett és a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelő, III. fázisú vizsgálatból származó bizonyítékokat.

Ami az avakopán biztonságossági profilját illeti, a kezdeti forgalombahozatali engedélyt követően számos halálos kimenetelű, gyógyszer okozta májkárosodással és/vagy eltűnő epeutak szindrómával összefüggő esetről számoltak be, és az utolsó három, időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés egységes értékelése következtében a kísérőiratok megfelelően frissültek a májkárosodás súlyos kockázatának minimalizálása érdekében. A legutóbbi időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés egységes értékelése keretében különösen az e kockázattal kapcsolatban újonnan felmerülő biztonsági információk vezettek ahhoz az ajánláshoz, hogy a kezelés első három hónapjában szigorúbb monitorozási tanácsadás kerüljön bevezetésre.

Mindent összevetve: figyelembe véve, hogy a forgalombahozatali engedélyt alátámasztó pivotális vizsgálat a helyes klinikai gyakorlat súlyos megsértése miatt nem tekinthető megbízhatónak, megállapítható, hogy a továbbiakban nem bizonyított, hogy a Tavneos előnye meghaladja a kockázatait, különösen a súlyos májkárosodás kockázatait.

A CHMP elismeri, hogy a Tavneos egy magas morbiditással és mortalitással járó, súlyos és ritka betegség kiegészítő kezeléseként javallott. Az is elismert tény, hogy a terápiás lehetőségek korlátozottak. Az avakopán mindazonáltal nem helyettesíti a bevált, glükokortikoidokkal kombinált rituximab- vagy ciklofoszfamid-kezelést. Ezért az avakopán hiányában a GPA és az MPA kezelésére továbbra is rendelkezésre állnak hatásos kezelési lehetőségek. Ez az avakopán terápiás szerepét optimalizálási stratégiaként, nem pedig nélkülözhetetlen kezelésként helyezi kontextusba.

Bár elismert tény, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja jelezte egy új, engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat elvégzésének lehetőségét azzal a céllal, hogy a jövőben adatokat szolgáltatson a Tavneos hatásosságáról, ez nem befolyásolja az aktuális következtetést, amely a jelenleg rendelkezésre álló adatokon alapul.

Végül meg kell jegyezni, hogy a Tavneos-ra vonatkozó forgalombahozatali engedély érvényessége – megújítás hiányában – 2027 januárjában lejár, ami szükségessé tenné a pozitív előny-kockázat profil igazolását. A forgalombahozatali engedély jogosultjának nincs olyan folyamatban lévő vagy tervezett alternatív klinikai vizsgálata, amely megfelelően helyettesítené az ADVOCATE vizsgálatot annak érdekében, hogy igazolni lehessen a pozitív előny-kockázat profilt egy meghatározott betegpopulációban a forgalombahozatali engedély lejártá előtt (az EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4. sz., az engedély-megújítások központosított eljárás keretében történő feldolgozásáról szóló iránymutatásban előírtak szerint). Ezért a CHMP nem tudott megállapítani olyan feltételt, amely teljesülhetne a Tavneos pozitív előny-kockázat profiljának igazolásához.

A CHMP összességében úgy véli, hogy a Tavneos előny-kockázat profilja negatív, és a forgalombahozatali engedélyt alátámasztó adatok helytelenek. Ezért a forgalombahozatali engedély visszavonása javasolt.

A CHMP véleménye

Mivel:

- A CHMP figyelembe vette a Tavneos-ra vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke alapján indított eljárást.
- A CHMP áttekintette a forgalombahozatali engedély jogosultja által írásban és szóban benyújtott, összes rendelkezésre álló adatot, többek között az ADVOCATE vizsgálat – a Tavneos-ra vonatkozó eredeti forgalombahozatali engedély iránti kérelmet alátámasztó pivotális vizsgálat – keretében történt adatkezelésre vonatkozó új információkat is. A CHMP továbbá figyelembe vette a betegek képviselőinek és az egészségügyi szakemberek képviselőinek a szóbeli magyarázat során ismertetett véleményét, valamint a harmadik felektől kapott írásbeli hozzászólásokat.
- A CHMP megjegyezte, hogy az ADVOCATE vizsgálatra vonatkozóan a forgalombahozatali engedély iránti kérelem elbírálásakor benyújtott adatok helytelenek és félrevezetőek voltak.
- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az ADVOCATE vizsgálatot a helyes klinikai gyakorlat elveinek megsértésével végezték. Ezen elvek megsértése miatt nem lehet a vizsgálat eredményeire hivatkozni a hatásosság igazolásához. Ezen túlmenően a forgalomba hozatali engedélyezését követően rendelkezésre álló további adatok nem tekinthetők elegendőnek ahhoz, hogy megerősítő bizonyítékot szolgáltatassanak, amelyet eredetileg az egységes pivotális vizsgálat (ADVOCATE) biztosított a Tavneos klinikai előnyének alátámasztására az engedélyezett javallatban.
- A CHMP figyelembe vette a Tavneos ismert biztonságossági profilját is, különösen a súlyos májkárosodás kockázatait. Ezeket a kockázatokat az igazolt előny már nem haladja meg.

- Ezenfelül a CHMP nem tudott megállapítani egyetlen olyan feltételt sem, amely teljesíthető lenne a Tavneos pozitív előny-kockázat profiljának igazolásához.

Következésképpen a bizottság úgy ítéli meg, hogy a Tavneos előny-kockázat profilja nem kedvező, és hogy a 2001/83/EK irányelv 8. cikkében előírt forgalombahozatali engedélyt alátámasztó adatok helytelenek.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a bizottság a Tavneos-ra vonatkozó forgalombahozatali engedély visszavonását javasolja.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt