

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Priedas
Mokslinės išvados

Mokslinės išvados

Tavneos (avakopanas) yra pagal centralizuotą procedūrą įregistruotas vaistinis preparatas, kurio visoje Europos Sąjungoje (ES) galiojantis registracijos pažymėjimas buvo išduotas 2022 m. sausio 11 d., remiantis pagal Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalį pateikta paraiška. Tavneos kartu su rituksimabu arba ciklofosfamidų skiriamas suaugusiems pacientams, sergantiems sunkios formos aktyvia granuliomatoze su poliangitu (GPA) arba mikroskopiniu poliangitu (MPA).

Kartu su paraiška gauti Tavneos registracijos pažymėjimą pareiškėja, bendrovė „Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France“, pateikė vieną 3 fazės klinikinį tyrimą (ADVOCATE, dar vadinamas tyrimu Nr. CL010_168) ir du patvirtinamuosius 2 fazės klinikinius tyrimus (Nr. CL002_168 ir Nr. CL003_168). Tyrimas ADVOCATE (užsakovas „ChemoCentryx“) buvo laikomas pagrindiniu tyrimu vertinant Tavneos klinikinį veiksmingumą pagal jo terapinę indikaciją.

2026 m. sausio mėn. Europos vaistų agentūra (EMA) gavo naujos informacijos, kurią įvertinus iškilo klausimų dėl tyrimo ADVOCATE duomenų vientisumo. Nauja informacija buvo konkrečiai susijusi su tuo, kaip užsakovas tvarkė tyrimo ADVOCATE duomenų bazę. Dėl to buvo rimtai suabejota, ar tyrimo duomenys nebuvo iš dalies pakeisti, ar tokie veiksmai (jeigu jų buvo imtasi) atitiko iš anksto nustatytą tyrimo protokolą ir statistinės analizės planą ir ar ši nauja informacija galėtų turėti poveikį tyrimo ADVOCATE patikimumui ir rezultatų vertinimui, kuris buvo atliktas anksčiau, remiantis informacija, kurią EMA turėjo tuo metu, kai Europos Komisija išdavė Tavneos registracijos pažymėjimą.

Todėl 2026 m. sausio 29 d. Europos Komisija pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį Tavneos naudai ir rizikos santykiui bei pateikti nuomonę, ar nereikėtų panaikinti atitinkamo registracijos pažymėjimo, sustabdyti jo galiojimą, keisti jo sąlygų, ar reikėtų palikti jį galioti.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Peržiūrėjus duomenis, pateiktus vykdant 20 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą, nustatyta rimtų gerosios klinikinės praktikos (GKP) principų pažeidimų, susijusių su pirminių vertinamųjų baigčių duomenų tvarkymu atliekant pagrindinį klinikinį tyrimą ADVOCATE.

Užsakovo darbuotojai peržiūrėjo po pirminio duomenų bazės užrakinimo (2019 m. lapkričio 5 d.) išskoduotus veiksmingumo duomenis ir nustatė, kad 52-ą savaitę pranašumas nebuvo įrodytas. Vėliau, žinant gydymo rezultatus, iš naujo buvo įvertinta devynių pacientų vertinamųjų baigčių atitiktis iš anksto nustatytiems kriterijams (angl. *adjudication*), o tada, pakartotinai atlikus pirminę analizę, rezultatas pasikeitė iš nereikšmingo į statistiškai reikšmingą ir buvo nustatytas pranašumas 52-ą savaitę. Rėmėjas nepateikė informacijos apie pirminę analizę ir po iškodavimo atliktus duomenų pakeitimus pirminės paraiškos gauti registracijos pažymėjimą procedūros ar poregistracinių procedūrų metu. Priešingai, klinikinio tyrimo ataskaitoje buvo konkrečiai nurodyta, kad buvo laikytasi protokole nustatyto iškodavimo proceso. Nors registruotojas pakartotinai atliktą vertinamųjų baigčių atitiktis iš anksto nustatytiems kriterijams vertinimą pagrindė tuo, kad pirminiame vertinime buvo padaryta klaidų, peržiūrėjus pacientų lygmens duomenis ir atsižvelgiant į vertinamųjų baigčių atitiktis vertinimo taisyklės bei vertinamųjų baigčių apibrėžtis, nuspręsta, kad šis teiginys nebuvo pagrįstas. Be to, kaip nurodyta, duomenys tvarkyti nesilaikant gerosios klinikinės praktikos (GKP) principų (pvz., Tarptautinės žmonėms skirtų vaistų registravimo techninių reikalavimų derinimo tarybos (ICH) gairės Nr. E6 „Geroji klinikinė praktika“ ir ICH gairės Nr. E9 Statistiniai klinikinių tyrimų principai“). Negalima nepaisyti šio pažeidimo poveikio tam tikrai duomenų daliai. Atsižvelgiant į visus šiuos aspektus, prieita prie išvados, kad tyrimo (kaip visumos) negalima laikyti patikimu ir atitinkančiu GKP reikalavimus.

Tyrimas ADVOCATE buvo vienintelis pagrindinis tyrimas, kuriuo buvo pagrįsta pirminė Tavneos registracija. Šiame tyrime, remiantis klinikinio tyrimo ataskaita, kuri buvo pateikta kartu su paraiška

gauti registracijos pažymėjimą, ne prastesnis poveikis buvo nustatytas pagal remisiją 26-ą savaitę, o pranašumas prieš palyginamąjį vaistą buvo nustatytas pagal ilgalaikę remisiją 52-ą savaitę. Registracijos procedūros metu laikytasi nuomonės, kad neprastesnį poveikį pagal remisiją 26-ą savaitę sudėtinga vertinti dėl to, kad abiejų atšakų pacientams buvo papildomai taikomas indukcinis gydymas imunosupresantais. Todėl svarbus lemiamas veiksnys, dėl kurios buvo nustatytas teigiamas naudos ir rizikos santykis tuo metu, kai buvo išduodamas Tavneos registracijos pažymėjimas, buvo pranašumas pagal pirminę veiksmingumo vertinamąją baigtį 52-ą savaitę. Dėl pirmiau paaiškintų priežasčių dabar akivaizdu, kad pranašumas 52-ą savaitę niekada nebuvo įrodytas. Todėl duomenys, kurie buvo pateikti kartu su paraiška gauti šio vaistinio preparato registracijos pažymėjimą ir kuriais tuo metu buvo pagrįstas pirminis naudos ir rizikos santykio vertinimas, šiuo požiūriu yra neteisingi ir klaidinantys.

Registruotojas teigė, kad pirminio duomenų bazės užrakinimo metu turėti duomenys atitiko GKP reikalavimus ir kad jais galima pasikliauti siekiant įrodyti teigiamą naudos ir rizikos santykį. Tačiau šių duomenų negalima naudoti veiksmingumui pagrįsti, nes šis tyrimas neatitinka GKP reikalavimų, kaip nurodyta pirmiau. Be to, net jeigu rezultatai, gauti remiantis duomenų baze, kurios pirminio užrakinimo data yra 2019 m. lapkričio 5 d., būtų laikomi patikimais, kaip teigė registruotojas, pagrindinis veiksmingumo vertinimo rezultatas būtų ne prastesnis avakopano (vartojamo iki 52-os savaitės) poveikis, palyginti su palyginamuoju vaistu (placebu kartu su pradiniu 20 savaičių trukmės prednizono kursu), 26-ą ir 52-ą savaitę. Be to, tyrimo ADVOCATE antrinėms vertinamosioms baigtims, pvz., gliukokortikoidų (GK) toksiskumo indeksui, nebuvo taikyta multipletiško kontrolė ir jos turi tų pačių su tyrimo modeliu ir patikimumu susijusių trūkumų, kaip ir pirminės vertinamosios baigtys.

Papildomi poregistraciniu laikotarpiu surinkti įrodymai, susiję su avakopano veiksmingumu, įskaitant stebimąjį poregistracinį saugumo tyrimą AVACOSTAR, yra netikimi ir jie rodo nedidelę arba kliniškai nereikšmingą naudą, be to, jų reikšmę dar labiau mažina stebimiesiems tyrimams būdingi metodologiniai trūkumai. Nors kai kurie tyrimai rodo, kad avakopanas gali leisti sumažinti GK dozę ar gydymo jais trukmę, šie rezultatai turi didelių trūkumų dėl tyrimo modelio ir jie nepakankamai patikimi, kad jais būtų galima pagrįsti Tavneos veiksmingumą. Apskritai, šiais duomenimis negalima pakeisti tinkamai suplanuoto ir GKP reikalavimus atitinkančio 3 fazės tyrimo duomenų.

Kalbant apie avakopano saugumo charakteristikas, po pirminės registracijos gauta pranešimų apie kelis mirtinus vaistų sukkelto kepenų pažeidimo ir (arba) nykstančių tulžies latakų sindromo (angl. *vanishing bile duct syndrome*) atvejus, o po paskutinių 3 periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų bendro vertinimo (PSUSA) procedūrų preparato informaciniai dokumentai buvo atitinkamai atnaujinti, į juos įtraukiant informaciją, kuria siekta kuo labiau sumažinti didelį kepenų pažeidimo pavojų. Visų pirma, per paskutinę PSUSA procedūrą, gavus su šia rizika susijusios informacijos, rekomenduota į informacinius dokumentus įtraukti griežtesnius reikalavimus dėl pacientų stebėjimo pirmuosius 3 gydymo mėnesius.

Apskritai, atsižvelgiant į tai, kad pagrindinis tyrimas, kuriuo remiantis buvo suteiktas registracijos pažymėjimas, laikomas nepatikimu dėl rimto GKP pažeidimo, daroma išvada, kad nebėra įrodyta, jog šio vaisto nauda yra didesnė už Tavneos keliamą riziką, visų pirma didelę riziką, susijusią su kepenų pažeidimu.

CHMP pripažįsta, kad Tavneos skiriamas kaip papildomas sunkios retosios ligos, siejamos su dideliu sergamumu ir mirtingumu, vaistas. Taip pat jis pripažįsta, kad vaistų pasirinkimo galimybės sergant šia liga yra ribotos. Vis dėlto avakopanu negalima pakeisti nustatyto pagrindinio gydymo būdo, t. y. rituksimabo arba ciklofosfamido kartu su gliukokortikoidais. Todėl, nesant avakopano, rinkoje vis dar būtų veiksmingų vaistų nuo GPA ir MPA. Atsižvelgiant į šias aplinkybes, avakopanas yra ne nepakeičiamas vaistas, o vaistas, kuris gali padėti optimizuoti gydymą.

Nors pripažįstama, kad registruotojas nurodė galintis atlikti naują poregistracinį veiksmingumo tyrimą, kad galėtų ateityje pateikti duomenų apie Tavneos veiksmingumą, tai neturi įtakos esamai išvadai, kuri grindžiama šiuo metu turimais duomenimis.

Galiausiai, atkreipiamas dėmesys į tai, kad Tavneos registracijos pažymėjimo galiojimas baigiasi 2027 m. sausio mėn. ir, jo nepratęsęs, šis registracijos pažymėjimas nustotų galioti, todėl reikės įrodyti teigiamą naudos ir rizikos santykį. Šiuo metu registruotojas neatlieka ir nėra suplanavęs jokio alternatyvaus klinikinio tyrimo, kuris būtų tinkamai suplanuotas taip, kad juo būtų galima pakeisti tyrimą ADVOCATE, siekiant įrodyti teigiamą naudos ir rizikos santykį apibrėžtoje pacientų populiacijoje, kol registracijos pažymėjimo galiojimas dar nėra pasibaigęs (kaip reikalaujama gairėse dėl registracijos galiojimo atnaujinimo pagal centralizuotą procedūrą (angl. *Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure*), EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Todėl CHMP nepavyko nustatyti nė vienos įgyvendinamos sąlygos, kurią įvykdžius būtų galima įrodyti teigiamą Tavneos naudos ir rizikos santykį.

Apskritai, CHMP laikosi nuomonės, kad Tavneos naudos ir rizikos santykis yra neigiamas ir kad duomenys, kuriais remiantis išduotas registracijos pažymėjimas, yra neteisingi. Todėl rekomenduojama panaikinti registracijos pažymėjimą.

CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvairstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Tavneos;
- CHMP peržiūrėjo visus turimus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė raštu ir žodinio paaiškinimo metu, įskaitant naują informaciją, susijusią su tyrimu ADVOCATE (pagrindinio tyrimo, kuris buvo pateiktas kartu su paraiška gauti pirminį Tavneos registracijos pažymėjimą) duomenų tvarkymu. Be to, CHMP apsvairstė žodinio paaiškinimo metu pateiktas pacientų atstovų ir sveikatos priežiūros specialistų atstovų nuomones, taip pat iš trečiųjų šalių raštu gautas pastabas;
- CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad vertinant paraišką gauti registracijos pažymėjimą pateikti duomenys, susiję su tyrimu ADVOCATE, buvo neteisingi ir klaidinantys;
- CHMP priėjo prie išvados, kad tyrimas ADVOCATE buvo atliktas nesilaikant gerosios klinikinės praktikos principų. Dėl šio pažeidimo negalima pasikliauti minėto tyrimo rezultatais siekiant įrodyti vaisto veiksmingumą. Be to, laikomasi nuomonės, kad turimų papildomų poregistracinių duomenų nepakanka, kad jais būtų galima pakeisti patvirtinamuosius įrodymus, kurie iš pradžių buvo pateikti atlikus vienintelį pagrindinį tyrimą (ADVOCATE), siekiant įrodyti Tavneos klinikinę naudą, kai jis vartojamas pagal patvirtintą indikaciją;
- CHMP taip pat atkreipė dėmesį į žinomas Tavneos saugumo charakteristikas, visų pirma į didelę riziką, susijusią su kepenų pažeidimu. Nustatyta nauda nebėra didesnė už šią riziką;
- be to, CHMP nepavyko nustatyti nė vienos įgyvendinamos sąlygos, kurią įvykdžius būtų galima įrodyti teigiamą Tavneos naudos ir rizikos santykį;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Tavneos naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas ir kad duomenys, kuriais remiantis išduotas registracijos pažymėjimas, kaip numatyta Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnyje, yra neteisingi.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, komitetas rekomenduoja panaikinti Tavneos registracijos pažymėjimą.