

Pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Tavneos (avakopāns) ir centralizēti reģistrētas zāles, kurām 2022. gada 11. janvārī tika izsniegta reģistrācijas apliecība Eiropas Savienībā (ES), pamatojoties uz pieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktu. Tavneos kombinācijā ar rituksimabu vai ciklofosfamīdu ir indicēts pieaugušu pacientu ar smagu, aktīvu granulomatozi ar poliangiītu (GPA) vai mikroskopisku poliangiītu (MPA) ārstēšanai.

Reģistrācijas apliecības pieteikums (MAA) zālēm Tavneos, ko iesniedza pieteikuma iesniedzējs Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, ietvēra vienu 3. fāzes klīnisko pētījumu (ADVOCATE, zināms arī kā pētījums CL010_168) un divus papildu 2. fāzes klīniskos pētījumus (CL002_168 un CL003_168). ADVOCATE pētījums (sponsors: ChemoCentryx) tika uzskatīts par galveno pētījumu, lai novērtētu Tavneos klīnisko efektivitāti to terapeitiskajā indikācijā.

2026. gada janvārī EMA uzzināja par jaunu informāciju, kas radīja jautājumus par ADVOCATE pētījuma datu integritāti. Jaunā informācija īpaši attiecās uz sponsora darbu ar ADVOCATE pētījuma datubāzi. Tas radīja nopietnus jautājumus par to, vai ir veikti grozījumi pētījuma datos, vai šādas darbības (ja tādas ir) atbilst iepriekš noteiktajam pētījuma protokolam un statistiskās analīzes plānam un vai šī jaunā informācija varētu ietekmēt ADVOCATE pētījuma uzticamību un rezultātu novērtējumu, kas iepriekš tika veikts, pamatojoties uz informāciju, kas EMA bija pieejama laikā, kad EK izsniedza Tavneos reģistrācijas apliecību.

Tāpēc 2026. gada 29. janvārī EK ierosināja procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un lūdza Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP) novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz Tavneos riska un ieguvumu samēru un sniegt atzinumu par to, vai attiecīgā reģistrācijas apliecība būtu jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pārskatot datus, kas sniegti saistībā ar 20. pantā paredzēto pārvērtēšanas procedūru, ir atklāti nopietni labas klīniskās prakses principu pārkāpumi attiecībā uz galvenā klīniskā pētījuma ADVOCATE primāro mērķparametru datu apstrādi.

Sponsora personāls pārskatīja atmaskētos efektivitātes datus pēc sākotnējās datubāzes slēgšanas (2019. gada 5. novembrī) un konstatēja, ka pārkāpums 52. nedēļā nav pierādīts. Pēc tam 9 pacientiem tika veikts atkārtots novērtējums, pamatojoties uz zināšanām par ārstēšanas rezultātiem, un pēc tam tika veikta primārā analīze, kuras rezultātā 52. nedēļā iegūtais pārkāpuma statistiski nozīmīgais rezultāts mainījās no nebutiska uz statistiski nozīmīgu rezultātu. Sponsors neatklāja sākotnējās analīzes un datu modifikācijas sākotnējās MAA vai pēcreģistrācijas procedūrās, kas tika veiktas pēc atmaskēšanas. Gluži pretēji, klīniskā pētījuma ziņojumā tika īpaši norādīts, ka ir ievērots protokolā izklāstītais informācijas atklāšanas process. Lai gan reģistrācijas apliecības īpašnieks (MAH) pamatoja atkārtotu lietās izskatīšanu ar sākotnējā sprieduma kļūdām, pacientu līmeņa datu pārskatīšana un lēmuma pieņemšanas noteikumi un parametru definīcijas neatbalsta šo apgalvojumu. Turklāt aprakstītā datu apstrāde neatbilst labas klīniskās prakses (GCP) principiem (piemēram, ICH E6 Laba klīniskā prakse un ICH E9 Klīnisko pētījumu statistikas principi). Šī pārkāpuma ietekmi nevar nošķirt tikai no noteiktas datu daļas. Kopumā šie jautājumi liek secināt, ka pētījumu kopumā nevar uzskatīt par uzticamu un labai klīniskai praksei atbilstošu.

ADVOCATE pētījums bija vienīgais galvenais pētījums, kas pamatoja Tavneos sākotnējo apstiprināšanu. Šajā pētījumā saskaņā ar klīniskā pētījuma ziņojumu, kas tika iesniegts kā daļa no MAA, 26. nedēļā tika pierādīta līdzvērtība attiecībā uz remisiju, savukārt 52. nedēļā tika dokumentēts pārkāpums salīdzinājumā ar salīdzinājuma zālēm attiecībā uz ilgstošu remisiju. Reģistrācijas apliecības apstiprināšanas laikā tika uzskatīts, ka saistībā ar remisiju 26. nedēļā līdzvērtības interpretācija bija sarežģīta, jo abas grupas papildus saņēma imūnsupresīvu indukcijas terapiju. Tāpēc svarīgs noteicošais

faktors par labu pozitīvajam riska un ieguvumu samēram reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā attiecībā uz Tavneos bija pārākums primārajā efektivitātes mērķparametrā 52. nedēļā. Iepriekš paskaidroto iemeslu dēļ tagad ir skaidrs, ka 52. nedēļā pārākums nemaz netika pierādīts. Tāpēc dati, kas iesniegti kā daļa no šo zāļu reģistrācijas apliecības pieteikuma un kas tolaik bija sākotnējā ieguvumu un riska novērtējuma pamatā, šajā ziņā bija nepareizi un maldinoši.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvoja, ka dati sākotnējās datubāzes bloķēšanas brīdī atbilst *GCP* un ka uz tiem var paļauties, lai pierādītu pozitīvu riska un ieguvumu samēru. Tomēr šos datus nevar izmantot efektivitātes pamatošanai, jo pētījums neatbilst labas klīniskās prakses principiem, kā aprakstīts iepriekš. Turklāt, pat ja rezultāti, kas balstīti uz sākotnējo datubāzes bloķēšanu 2019. gada 5. novembrī, tiktu uzskatīti par uzticamiem, kā apgalvoja reģistrācijas apliecības īpašnieks, galvenais efektivitātes rezultāts būtu avakopāna (ievadīts līdz 52 nedēļām) līdzvērtīgums salīdzinājumā ar salīdzinājuma zālēm (placebo kopā ar sākotnējo 20 nedēļu prednizona kursu) 26. un 52. nedēļā. Turklāt *ADVOCATE* sekundārie mērķparametri, piemēram, glikokortikoīdu (*GC*) toksicitātes indekss, netika kontrolēti attiecībā uz multiplicitāti, un tos ietekmēja tie paši pētījuma plānojuma un ticamības ierobežojumi, kas attiecas uz primārajiem mērķparametriem.

Papildu pēcreģistrācijas pierādījumi par avakopāna efektivitāti, tostarp novērošanas pēcreģistrācijas drošuma pētījums *AVACOSTAR*, nav pārliecinoši, liecinot par ierobežotu klīniski nozīmīgu ieguvumu vai tā neesamību, un tos vēl vairāk ierobežo novērošanas pētījumiem raksturīgie metodoloģiskie ierobežojumi. Lai gan daži pētījumi var liecināt par iespējamu *GC* mazināšu iedarbību, ko rada avakopāns, šie konstatējumi ir pakļauti ievērojamiem pētījuma plāna ierobežojumiem un tiem trūkst robustuma, kas nepieciešams *Tavneos* iedarbīguma pamatošanai. Kopumā šie pierādījumi nevar aizstāt pierādījumus no atbilstoši izstrādāta un *GCP* atbilstoša 3. fāzes pētījuma.

Attiecībā uz avakopāna drošuma profilu pēc sākotnējās *MA* ir ziņots par vairākiem letāliem gadījumiem saistībā ar zāļu izraisītu ļoti smagu traumu un/vai zults kanālu sindromu, un pēdējo trīs periodiski atjaunināmo ziņojumu par zāļu drošumu, izmantojot vienu novērtējuma procedūru (*PSUSA*), rezultātā tika attiecīgi atjaunināta zāļu informācija, lai mazinātu nopietnu aknu bojājumu risku. Jo īpaši pēdējā *PSUSA* ar šo risku saistītā jaunākā drošuma informācija lika pieņemt ieteikumu ieviest stingrākus uzraudzības ieteikumus pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos.

Kopumā, ņemot vērā to, ka galvenais pētījums, kas pamato reģistrācijas apliecības piešķiršanu, tiek uzskatīts par neuzticamu nopietna *GCP* pārkāpuma dēļ, tiek secināts, ka vairs nav pierādījumu par ieguvumu, kas pārsniedz *Tavneos* riskus, jo īpaši nopietnos aknu riskus.

CHMP atzīst, ka *Tavneos* ir indicēts kā papildlīdzeklis nopietnas retas slimības, kas saistīta ar augstu saslimstību un mirstību, ārstēšanai. Ir arī atzīts, ka terapeitiskās iespējas ir ierobežotas. Tomēr avakopāns neaizstāj izveidoto pamatterapiju, proti, rituksimabu vai ciklofosfamīdu kombinācijā ar *GC*. Tāpēc bez avakopāna joprojām ir pieejamas efektīvas *GPA* un *MPA* ārstēšanas iespējas. Šajā kontekstā avakopāna terapeitiskā loma tiek uztverta kā optimizācijas stratēģija, nevis kā neaizstājama ārstēšana.

Lai gan ir atzīts, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks ir norādījis iespēju veikt jaunu pēcreģistrācijas efektivitātes pētījumu, lai sniegtu datus par *Tavneos* efektivitāti nākotnē, tas neietekmē pašreizējo secinājumu, kas ir balstīts uz pašlaik pieejamajiem datiem.

Visbeidzot, tiek norādīts, ka *Tavneos* reģistrācijas apliecības derīguma termiņš beidzas 2027. gada janvārī un reģistrācijas apliecības derīguma termiņš beigsies, ja tā netiks atjaunota, tādēļ būs jāpierāda pozitīvs riska un ieguvumu samērs. Reģistrācijas apliecības īpašniekam nav notiekoša vai plānota alternatīva klīniskā pētījuma, kas būtu atbilstoši izstrādāts, lai aizstātu *ADVOCATE* pētījumu, kas pierāda pozitīvu riska un ieguvumu samēru noteiktā pacientu populācijā pirms reģistrācijas apliecības derīguma termiņa beigām (atbilstoši "Vadlīnijām par pārreģistrāciju centralizētā procedūrā",

EMA/CHMP/2990/00, Rev.4). Tāpēc CHMP nevarēja noteikt nosacījumus, kas būtu jāizpilda, lai apliecinātu pozitīvu Tavneos riska un ieguvumu samēru.

Kopumā CHMP uzskata, ka Tavneos riska un ieguvumu samērs ir negatīvs un ka dati, kas pamato reģistrācijas apliecību, ir nepareizi. Tāpēc tiek ieteikts atsaukt reģistrācijas apliecību.

CHMP atzinums

Tā kā:

- CHMP ņēma vērā procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu attiecībā uz Tavneos.
- CHMP pārskatīja visus pieejamos datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedzis rakstiski un mutiskā veidā, tostarp jauno informāciju par rīkošanos ar ADVOCATE pētījuma datiem, kas ir galvenais pētījums, uz kura pamata tika iesniegts Tavneos reģistrācijas apliecības sākotnējais pieteikums. Turklāt CHMP ņēma vērā pacientu pārstāvju un veselības aprūpes speciālistu pārstāvju viedokļus, kas tika pausti mutiskā skaidrojuma laikā, kā arī no trešām personām saņemtos rakstiskos komentārus.
- CHMP norādīja, ka ADVOCATE pētījuma reģistrācijas apliecības pieteikuma novērtēšanas laikā iesniegtie dati bija nepareizi un maldinoši.
- CHMP secināja, ka ADVOCATE pētījums tika veikts, pārkāpjot labas klīniskās prakses principus. Šī pārkāpuma dēļ uz pētījuma rezultātiem nevar atsaukties, lai pierādītu efektivitāti. Turklāt papildu dati, kas pieejami pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas, netiek uzskatīti par pietiekamiem, lai sniegtu apstiprinošus pierādījumus, kurus sākotnēji bija sniedzis vienīgais galvenais pētījums (ADVOCATE), lai pierādītu Tavneos klīnisko ieguvumu reģistrētās indikācijas gadījumā.
- CHMP arī ņēma vērā zināmo Tavneos drošuma profilu, jo īpaši nopietnos riskus aknām. Pierādītais ieguvums vairs neatsver šos riskus.
- Turklāt CHMP nevarēja identificēt nevienu īstenojamu nosacījumu, ko varētu izpildīt, lai pierādītu pozitīvu Tavneos risku un ieguvumu samēru.

Līdz ar to Komiteja uzskata, ka Tavneos risku un ieguvumu samērs nav labvēlīgs un ka Direktīvas 2001/83/EK 8. pantā paredzētā informācija, kas pamato reģistrācijas apliecību, ir nepareiza.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja iesaka atsaukt Tavneos reģistrācijas apliecību.