

Anness
Konkluzjonijiet xjentifici

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Tavneos (avacopan) huwa prodott mediċinali awtorizzat ċentralment, li ngħata awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Unjoni Ewropea (UE) fil-11 ta' Jannar 2022 abbażi ta' applikazzjoni f'konformità mal-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE. Tavneos, flimkien ma' reġim ta' rituximab jew cyclophosphamide, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bi granulomatożi severa u attiva b'polianġite (GPA) jew b'polianġite mikroskopika (MPA).

L-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAA) għal Tavneos sottomessa mill-applikant, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, inkludiet studju kliniku wieħed tal-fażi 3 (ADVOCATE, magħruf ukoll bħala Studju CL010_168) u żewġ studji kliniċi tal-fażi 2 ta' appoġġ (CL002_168 u CL003_168). L-istudju ADVOCATE (sponsor: ChemoCentryx) tqies bħala l-istudju pivotali għall-valutazzjoni tal-effikaċja klinika ta' Tavneos fl-indikazzjoni terapewtika tiegħu.

F'Jannar 2026, l-EMA saret taf b'informazzjoni ġdida li qajmet mistoqsijiet dwar l-integrità tad-*data* tal-istudju ADVOCATE. L-informazzjoni l-ġdida kienet relatata speċifikament mal-ġestjoni mill-isponsor tal-bażi ta' *data* tal-istudju ADVOCATE. Dan qajjem mistoqsijiet serji dwar jekk kinux saru emendi għad-*data* tal-istudju, jekk tali azzjonijiet (jekk kien hemm) kinux konsistenti mal-protokoll speċifikat minn qabel u mal-pjan ta' analiżi statistika għall-istudju, u jekk din l-informazzjoni l-ġdida jistax ikollha impatt potenzjali fuq l-affidabbiltà tal-istudju ADVOCATE u fuq il-valutazzjoni tar-riżultati, li kienu twettqu qabel abbażi tal-informazzjoni disponibbli għall-EMA fiż-żmien tal-ġoti ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Tavneos mill-KE.

Għalhekk, fid-29 ta' Jannar 2026, il-KE tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u talbet lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) biex jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Tavneos, u biex jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhiex tinzamm, tiġi varjata, tiġi sospiża jew tiġi revokata.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Ir-rieżami tad-*data* pprovduta fil-kuntest tal-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 20 żvela ksur serju għall-prinċipji tal-GCP fil-ġestjoni ta' *data* ta' punt tat-tmiem primarju fl-istudju kliniku pivotali ADVOCATE.

Il-persunal tal-isponsor irrieżamina d-*data* dwar l-effikaċja mingħajr għamad wara lock inizjali tal-bażi tad-*data* (5 ta' Novembru 2019) u sab li s-superjorità fil-ġimġha 52 ma kinitx intweriet. Wara dan, 9 pazjenti ġew aġġudikati mill-ġdid abbażi tal-għarfien dwar ir-riżultati tat-trattament, u wara dan, reġgħet twettqet l-analiżi primarja u din irriżultat f'bidla minn riżultat mhux sinifikanti għal riżultat statistikament sinifikanti għas-superjorità fil-ġimġha 52. L-isponsor ma ddivulgax l-analiżi originali u l-modifiki tad-*data* ta' wara t-tneħħija tal-għamad fl-MAA inizjali jew fil-proċeduri ta' wara l-awtorizzazzjoni. Għall-kuntrarju, ir-rapport dwar l-istudju kliniku ddikjara b'mod speċifiku li l-proċess bl-għamad imneħħi deskritt fil-protokoll ġie segwit. Filwaqt li d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) iġġustifika l-aġġudikazzjoni mill-ġdid għal raġunijiet ta' żbalji fl-aġġudikazzjoni inizjali, ir-rieżami tad-*data* fil-livell tal-pazjenti u r-regoli tal-aġġudikazzjoni u d-definizzjonijiet tal-punti ta' tmiem ma jappoġġawx din id-dikjarazzjoni. Barra minn hekk, it-trattament tad-*data*, kif deskritt, mhuwiex konformi mal-prinċipji ta' prassi klinika tajba (GCP) (eż. ICH E6 Prassi Klinika Tajba u ICH E9 Prinċipji Statistiċi għall-Provi Kliniċi). L-impatt ta' dan il-ksur ma jistax jiġi iżolat għal ċerta parti tad-*data*. Mehudin flimkien, dawn il-kwistjonijiet iwasslu għall-konkluzjoni li l-istudju kollu kemm hu ma jistax jitqies bħala konformi mal-GCP u ma jistax jitqies affidabbli.

L-istudju ADVOCATE kien l-uniku studju pivotali li appoġġa l-approvazzjoni inizjali ta' Tavneos. F'dan l-istudju, skont ir-rapport dwar l-istudju kliniku ppreżentat bħala parti mill-MAA, in-nuqqas ta' inferjorità ntwera għal remissjoni fil-ġimġha 26, filwaqt li s-superjorità meta mqabbla mal-komparatur ġiet

iddokumentata fil-ġimgħa 52 għal remissjoni sostnuta. Fiż-żmien tal-approvazzjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, ġie kkunsidrat li għar-remissjoni fil-ġimgħa 26, l-interpretazzjoni tan-nuqqas ta' inferjorità kienet ikkumplikata peress li ż-żewġ ferġat irċewew trattament ta' induzzjoni immunosoppressiva addizzjonali. Għalhekk, fattur deċiżiv importanti favur il-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju fiż-żmien tal-għoti tal-ATS għal Tavneos kien ibbażat fuq is-superjorità fil-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja fil-ġimgħa 52. Għar-raġunijiet spjegati hawn fuq, issa huwa ċar li s-superjorità fil-ġimgħa 52 qatt ma ntweriet. Għalhekk, id-*data* ppreżentata bħala parti mill-MAA għal dan il-prodott mediċinali, li fformat il-baži tal-valutazzjoni originali tal-benefiċċji meta mqabbla mar-riskji f'dak iż-żmien, kienet inkorretta u qarrieqa f'dan ir-rigward.

Il-MAH iddikjara li d-*data* fil-lock tal-baži tad-*data* inizjali hija konformi mal-GCP u li wieħed jista' jibbaża fuqha biex jintwera l-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju. Madankollu, din id-*data* ma tistax tintuża biex tappoġġa l-effikaċja, minhabba li l-istudju mhuwiex konformi mal-GCP, kif deskritt hawn fuq. Barra minn hekk, anki jekk ir-riżultati bbażati fuq il-lock tal-baži tad-*data* inizjali tal-5 ta' Novembru 2019 kellhom jitqiesu affidabbli kif iddikjarat mill-MAH, ir-riżultat ewlieni tal-effikaċja jkun in-nuqqas ta' inferjorità ta' avacopan (mogħti sa 52 ġimgħa) meta mqabbel mal-komparatur (placebo flimkien ma' kors inizjali ta' prednisone ta' 20 ġimgħa), fil-ġimgħat 26 u 52. Barra minn hekk, il-punti ta' tmiem sekondarji ta' ADVOCATE, bħall-indiċi tat-tossiċità tal-glukokortikoidi (GC), ma ġewx ikkontrollati għall-multipliċità u huma affettwati mill-istess limitazzjonijiet tat-tfassil tal-istudju u tal-affidabbiltà li japplikaw għall-punti ta' tmiem primarji.

Evidenza addizzjonali ta' wara t-tqegħid fis-suq rigward l-effikaċja ta' avacopan, inkluż l-istudju ta' osservazzjoni dwar is-sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq AVACOSTAR, mhijiex konvinċenti, turi benefiċċju limitat jew l-ebda benefiċċju klinikament sinifikanti, u hija ristretta ulterjorment mill-limitazzjonijiet metodoloġiċi inerenti għal studji ta' osservazzjoni. Filwaqt li xi studji jistgħu jissuggerixxu effett potenzjali ta' tnaqqis tal-GC ta' avacopan, dawn is-sejbiet huma soġġetti għal limitazzjonijiet sinifikanti fit-tfassil tal-istudju u ma għandhomx ir-robustezza meħtieġa biex jappoġġaw l-effikaċja ta' Tavneos. B'mod ġenerali, din l-evidenza ma tistax tissostitwixxi l-evidenza minn studju tal-faži 3 imfassal b'mod adegwat u konformi mal-GCP.

Fir-rigward tal-profil tas-sikurezza ta' avacopan, wara l-MA inizjali, ġew irrapportati għadd ta' każijiet fatali ta' korriment fil-fwied ikkawżat mill-mediċina u/jew sindromu ta' kanal biljari li jgħib, u l-aħħar 3 proċeduri ta' valutazzjoni unika tar-rapport perġodiku ta' aġġornament dwar is-sikurezza (PSUSA) irriżultaw f'aġġornamenti għall-informazzjoni dwar il-prodott kif xieraq, biex jiġi minimizzat ir-riskju serju ta' korriment fil-fwied. B'mod partikolari, fl-aħħar PSUSA, l-informazzjoni emergenti dwar is-sikurezza relatata ma' dan ir-riskju wasslet għar-rakkomandazzjoni li jiġi introdott parir ta' monitoraġġ aktar strett matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament.

Kollox ma' kollox, meta jitqies li l-istudju kruċjali li jappoġġa l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq huwa meqjus bħala mhux affidabbli minhabba l-ksur serju tal-GCP, qiegħed jiġi konkluż li ma għadx hemm tufija ta' benefiċċju li jegħleb ir-riskji ta' Tavneos, b'mod partikolari r-riskji serji għall-fwied.

Is-CHMP jirrikonoxxi li Tavneos huwa indikat bħala trattament aġġuntiv ta' marda rari serja assoċjata ma' morbidità u ma' mortalità għolja. Huwa rikonoxxut ukoll li l-għażliet terapewtiċi huma limitati. Madankollu, avacopan ma jissostitwixxi it-terapija ewlenija stabbilita, jiġifieri rituximab jew cyclophosphamide flimkien ma' GCs. Għalhekk, fin-nuqqas ta' avacopan, jibqgħu disponibbli għażliet ta' trattament effettivi għall-GPA u għall-MPA. Dan jikkontestwalizza r-rwol terapewtiku ta' avacopan bħala strateġija ta' ottimizzazzjoni aktar milli trattament indispensabbli.

Filwaqt li huwa rikonoxxut li l-MAH indika l-possibbiltà li jwettaq studju ġdid dwar l-effikaċja ta' wara l-awtorizzazzjoni bl-għan li jipprovi *data* dwar l-effikaċja ta' Tavneos fil-futur, dan ma għandu l-ebda effett fuq din il-konklużjoni, li hija bbażata fuq id-*data* disponibbli bhalissa.

Fl-aħħar nett, ta' min jinnota li l-validità tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Tavneos tintemm f'Jannar 2027 u l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tiskadi jekk ma tiġgeddidx, u dan ikun jeħtieġ li jintwera bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċji u r-riskji. Il-MAH ma għandu l-ebda studju kliniku alternattiv li għadu għaddej jew li huwa ppjanat li huwa mfassal b'mod adegwat biex jissostitwixxi l-istudju ADVOCATE biex juri bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċji u r-riskji f'popolazzjoni definita ta' pazjenti, qabel ma tiskadi l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (kif meħtieġ skont il-"Linja Gwida dwar l-ipproċessar tat-tiġdid fil-proċedura ċentralizzata", EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Għalhekk, is-CHMP ma seta' jidentifika l-ebda kundizzjoni li tista' tiġi ssodisfata biex jintwera bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Tavneos.

B'mod ġenerali, is-CHMP iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Tavneos huwa wieħed negattiv u li d-dettalji li jappoġġaw l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mhumiex korretti. Għalhekk, hija rrakkomandata r-revoka tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Tavneos.
- Is-CHMP irrieżamina t-totalità tad-*data* disponibbli pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub u fi spjegazzjoni orali, inkluża l-informazzjoni l-ġdida relatata mal-immaniġġar tad-*data* tal-istudju ADVOCATE, l-istudju pivotali li jappoġġa l-applikazzjoni inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Tavneos. Barra minn hekk, is-CHMP ikkunsidra l-fehmiet tar-rappreżentanti tal-pazjenti u tar-rappreżentanti tal-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa pprezentati matul l-isjegazzjoni orali, kif ukoll l-interventi bil-miktub li waslu minn partijiet terzi.
- Is-CHMP innota li d-*data* pprovduta fiż-żmien tal-valutazzjoni tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-istudju ADVOCATE kienet inkorretta u qarrieqa.
- Is-CHMP ikkonkluda li l-istudju ADVOCATE twettaq bi ksur tal-prinċipji ta' prattika klinika tajba. B'riżultat ta' dak il-ksur, wieħed ma jistax jibbaża fuq ir-riżultati tal-istudju biex tintwera l-effikaċja. Barra minn hekk, id-*data* addizzjonali disponibbli dwar l-awtorizzazzjoni ta' wara t-tqegħid fis-suq mhijiex meqjusa suffiċjenti biex tipprovi evidenza konfermatorja li inizjalment kienet ġiet ipprovduta mill-istudju pivotali uniku (ADVOCATE) biex jintwera l-benefiċċju kliniku ta' Tavneos fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu.
- Is-CHMP innota wkoll il-profil tas-sigurtà magħruf ta' Tavneos, b'mod partikolari r-riskji serji għall-fwied. Dawn ir-riskji ma għadhomx misbuqa minn benefiċċju stabbilit.
- Barra minn hekk, is-CHMP ma seta' jidentifika l-ebda kundizzjoni fattibbli li tista' tiġi ssodisfata biex jintwera bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Tavneos.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Tavneos mhuwiex favorevoli, u li d-dettalji li jappoġġaw l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kif previst fl-Artikolu 8 tad-Direttiva 2001/83/KE mhumiex korretti.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Tavneos.