

Bijlage
Wetenschappelijke conclusies

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wetenschappelijke conclusies

Tavneos (avacopan) is een centraal toegelaten geneesmiddel waarvoor op 11 januari 2022 een vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie (EU) is verleend op basis van een aanvraag overeenkomstig artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG. Tavneos is in combinatie met een rituximab- of cyclofosfamide-regime geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA).

De door de aanvrager, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, ingediende aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van Tavneos omvatte één klinisch onderzoek in fase 3 (ADVOCATE, ook bekend als onderzoek CL010_168) en twee ondersteunende klinische onderzoeken in fase 2 (CL002_168 en CL003_168). Het ADVOCATE-onderzoek (opdrachtgever: ChemoCentryx) werd beschouwd als het centrale onderzoek voor de beoordeling van de klinische werkzaamheid van Tavneos bij de therapeutische indicatie ervan.

In januari 2026 raakte het EMA op de hoogte van nieuwe informatie die vragen opriep over de gegevens-integriteit van het ADVOCATE-onderzoek. De nieuwe informatie had specifiek betrekking op de omgang met de ADVOCATE-onderzoeksdatabase door de opdrachtgever. Dit riep ernstige vragen op over de vraag of er wijzigingen in de onderzoeksgegevens hadden plaatsgevonden, of dergelijke handelingen (indien van toepassing) in overeenstemming waren met het vooraf vastgestelde protocol en het statistische analyseplan voor het onderzoek, en of deze nieuwe informatie mogelijk van invloed zou kunnen zijn op de betrouwbaarheid van het ADVOCATE-onderzoek en de beoordeling van de resultaten, die eerder was uitgevoerd op basis van de informatie waarover EMA beschikte op het moment dat de Europese Commissie de vergunning voor het in de handel brengen van Tavneos verleende.

Op 29 januari 2026 zette de Europese Commissie daarom een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang en verzocht zij het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) het effect van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van Tavneos te beoordelen en advies uit te brengen over de vraag of de betreffende vergunning voor het in de handel brengen moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

De beoordeling van de gegevens die in het kader van de artikel 20-verwijzingsprocedure zijn verstrekt hebben ernstige schendingen van de GCP-beginselen aan het licht gebracht bij de verwerking van de gegevens over het primaire eindpunt in het centrale klinische onderzoek ADVOCATE.

Personeel van de opdrachtgever beoordeelde gedeblindeerde werkzaamheidsgegevens na een initiële databasevergrenzing (5 november 2019) en ontdekte dat superioriteit in week 52 niet was aangetoond. Daarna werden 9 patiënten opnieuw beoordeeld op basis van kennis van de behandelingsuitkomsten, waarna de primaire analyse werd herhaald, wat leidde tot een verandering van een niet-significant resultaat naar een statistisch significant resultaat voor superioriteit in week 52. De opdrachtgever heeft de oorspronkelijke analyse en de gegevenswijzigingen na deblinding niet bekendgemaakt in de initiële aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen of in de procedures na de vergunningverlening. Integendeel, in het verslag van het klinisch onderzoek werd specifiek vermeld dat het in het protocol beschreven deblinderingsproces was gevolgd. Hoewel de houder van de handelsvergunning de herbeoordeling heeft gerechtvaardigd op grond van fouten in de initiële beoordeling, ondersteunen de gegevens op patiëntniveau en de beoordelingsregels en eindpuntdefinities deze bewering niet. Verder is de omgang met de gegevens, zoals beschreven, niet in overeenstemming met de beginselen van goede klinische praktijken (GCP) (bijv. ICH E6 Goede klinische praktijken en ICH E9 Statistische beginselen voor klinische proeven). De impact van deze schending kan niet worden beperkt tot een bepaald deel van de gegevens. Al met al leiden deze

kwesties tot de conclusie dat het onderzoek als geheel niet als GCP-conform en betrouwbaar kan worden beschouwd.

Het ADVOCATE-onderzoek was het enige, centrale onderzoek dat de oorspronkelijke goedkeuring van Tavneos ondersteunde. In dit onderzoek werd volgens het verslag van het klinische onderzoek dat als onderdeel van de vergunningaanvraag werd ingediend non-inferioriteit voor remissie aangetoond in week 26, terwijl in week 52 superioriteit voor aanhoudende remissie werd gedocumenteerd ten opzichte van het vergelijkingsmiddel. Ten tijde van de goedkeuring van de vergunning voor het in de handel brengen werd geoordeeld dat voor remissie in week 26 de interpretatie van niet-inferioriteit gecompliceerd was, aangezien beide armen aanvullende immunosuppressieve inductiebehandeling kregen. Daarom was een belangrijke doorslaggevende factor ten gunste van de positieve baten-risicoverhouding ten tijde van de verlening van de handelsvergunning voor Tavneos gebaseerd op superioriteit bij het primaire werkzaamheidseindpunt in week 52. Om de hierboven uiteengezette redenen is het nu duidelijk dat superioriteit in week 52 nooit is aangetoond. De gegevens die werden gepresenteerd als onderdeel van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van dit geneesmiddel, die op dat moment de basis vormden van de oorspronkelijke baten-risicobeoordeling, waren in dit opzicht derhalve onjuist en misleidend.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft beweerd dat de gegevens bij de initiële databasevergrendeling GCP-conform zijn en dat zij kunnen worden vertrouwd om de positieve baten-risicoverhouding aan te tonen. Deze gegevens kunnen echter niet worden gebruikt om de werkzaamheid te ondersteunen, aangezien het onderzoek niet GCP-conform is, zoals hierboven is beschreven. Bovendien zou, zelfs indien de resultaten op basis van de initiële databasevergrendeling van 5 november 2019 zouden worden beschouwd als betrouwbaar, zoals de vergunninghouder beweert, het belangrijkste werkzaamheidsresultaat de non-inferioriteit van avacopan (toegediend tot 52 weken) ten opzichte van het vergelijkingsmiddel (placebo in combinatie met een initiële prednisonkuur van 20 weken) zijn, in week 26 en 52. Verder werden de secundaire eindpunten van ADVOCATE, zoals de glucocorticoïde (GC)-toxiciteitsindex, niet gecontroleerd op multiplicitéit en worden ze beïnvloed door dezelfde beperkingen in de onderzoeksopzet en betrouwbaarheid als die welke gelden voor de primaire eindpunten.

Aanvullend bewijs na het in de handel brengen met betrekking tot de werkzaamheid van avacopan, waaronder het observationele veiligheidsonderzoek na het in de handel brengen, AVACOSTAR, is niet overtuigend, aangezien het beperkt of geen klinisch betekenisvol voordeel aantoonde, en wordt verder ingeperkt door de methodologische beperkingen die inherent zijn aan observationele onderzoeken. Hoewel sommige onderzoeken kunnen wijzen op een potentieel GC-sparend effect van avacopan, zijn deze bevindingen onderhevig aan significante beperkingen in de onderzoeksopzet en missen ze de robuustheid die nodig is om de werkzaamheid van Tavneos te ondersteunen. Over het geheel genomen kan dit bewijs het bewijs van een adequaat opgezet en GCP-conform fase 3-onderzoek niet vervangen.

Wat het veiligheidsprofiel van avacopan betreft, is na de initiële vergunningverlening een aantal fatale gevallen van door geneesmiddelen veroorzaakte leverschade en/of verdwijnend galwegsyndroom gemeld, en de laatste 3 procedures voor periodieke veiligheidsupdateverslagen (PSUSA) hebben geleid tot dienovereenkomstige aanpassingen van de productinformatie, om het ernstige risico op leverschade tot een minimum te beperken. Met name in de laatste PSUSA leidde nieuwe veiligheidsinformatie met betrekking tot dit risico tot de aanbeveling om tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling strengere monitoringadviezen in te voeren.

Alles in aanmerking genomen, en aangezien het centrale onderzoek ter ondersteuning van de handelsvergunning als niet betrouwbaar wordt beschouwd vanwege de ernstige GCP-schending, wordt geconcludeerd dat niet langer wordt aangetoond dat het voordeel groter is dan de risico's van Tavneos, met name de ernstige leverrisico's.

Het CHMP erkent dat Tavneos is geïndiceerd als aanvullende behandeling voor een ernstige zeldzame ziekte die gepaard gaat met hoge morbiditeit en mortaliteit. Ook wordt erkend dat de therapeutische opties beperkt zijn. Avacopan vormt echter geen vervanging voor de gevestigde backbone-therapie, namelijk rituximab of cyclofosfamide in combinatie met GC's. Derhalve blijven er bij afwezigheid van avacopan doeltreffende behandelingsopties voor GPA en MPA beschikbaar. Dit contextualiseert de therapeutische rol van avacopan als optimaliseringsstrategie in plaats van als onontbeerlijke behandeling.

Hoewel wordt erkend dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de mogelijkheid heeft aangegeven om na de vergunningverlening een nieuw werkzaamheidsonderzoek uit te voeren met als doel in de toekomst gegevens over de werkzaamheid van Tavneos te verstrekken, heeft dit geen invloed op de huidige conclusie, die is gebaseerd op de momenteel beschikbare gegevens.

Tot slot wordt opgemerkt dat de geldigheid van de vergunning voor het in de handel brengen van Tavneos in januari 2027 eindigt en dat de vergunning voor het in de handel brengen vervalt indien deze niet wordt verlengd, wat aantoning van een positieve baten-risicoverhouding zou vereisen. De vergunninghouder heeft geen lopend of gepland alternatief klinisch onderzoek dat adequaat is opgezet om het ADVOCATE-onderzoek te vervangen teneinde een positieve baten-risicoverhouding in een gedefinieerde patiëntenpopulatie aan te tonen voordat de vergunning voor het in de handel brengen vervalt (zoals vereist op grond van het 'Richtsnoer voor de verwerking van vernieuwingen in de gecentraliseerde procedure', EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Daarom kon het CHMP geen enkele voorwaarde vaststellen waaraan zou kunnen worden voldaan om een positieve baten-risicoverhouding voor Tavneos aan te tonen.

Al met al is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van Tavneos negatief is en dat de gegevens ter ondersteuning van de vergunning voor het in de handel brengen onjuist zijn. Daarom wordt intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen aanbevolen.

Advies van het CHMP

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Tavneos in aanmerking genomen.
- Het CHMP heeft het geheel aan beschikbare, door de vergunninghouder schriftelijk en in een mondelinge toelichting verstrekte gegevens beoordeeld, inclusief de nieuwe informatie met betrekking tot de omgang met gegevens van het ADVOCATE-onderzoek, het centrale onderzoek ter ondersteuning van de initiële vergunningaanvraag voor Tavneos. Daarnaast heeft het CHMP de standpunten van patiëntenvertegenwoordigers en vertegenwoordigers van professionele zorgverleners die tijdens de mondelinge toelichting werden gepresenteerd, alsook de schriftelijke opmerkingen van derden in aanmerking genomen.
- Het CHMP heeft opgemerkt dat de gegevens die werden verstrekt ten tijde van de beoordeling van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen voor het ADVOCATE-onderzoek onjuist en misleidend waren.
- Het CHMP heeft geconcludeerd dat het ADVOCATE-onderzoek werd uitgevoerd in strijd met de beginselen van goede klinische praktijken. Als gevolg van die schending kunnen de resultaten van het onderzoek niet worden vertrouwd om werkzaamheid aan te tonen. Bovendien worden de aanvullende, beschikbare gegevens van na de vergunningverlening niet voldoende geacht om het bevestigende bewijs te leveren dat aanvankelijk door het enige centrale onderzoek (ADVOCATE) was geleverd om het klinische voordeel van Tavneos voor de goedgekeurde indicatie aan te tonen.

- Het CHMP wees ook op het bekende veiligheidsprofiel van Tavneos, met name op de ernstige leverrisico's. Deze risico's worden niet langer gecompenseerd door een vastgesteld voordeel.
- Verder kon het CHMP geen enkele haalbare voorwaarde vaststellen waaraan zou kunnen worden voldaan om een positieve baten-risicoverhouding voor Tavneos aan te tonen.

Het Comité is bijgevolg van mening dat de baten-risicoverhouding van Tavneos niet gunstig is en dat de gegevens ter ondersteuning van de vergunning voor het in de handel brengen, zoals bedoeld in artikel 8 van Richtlijn 2001/83/EG, onjuist zijn.

Derhalve beveelt het Comité overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG aan de vergunning voor het in de handel brengen van Tavneos in te trekken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd