

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Aneks
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Tavneos (awakopan) jest produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu w procedurze scentralizowanej, który otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej (UE) 11 stycznia 2022 r. na podstawie wniosku złożonego zgodnie z art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE. Tavneos, w połączeniu ze schematem leczenia rytuksymabem lub cyklofosfamidem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA).

Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Tavneos złożony przez wnioskodawcę, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, wymieniał jedno badanie kliniczne fazy III (ADVOCATE, znane również jako badanie CL010_168) i dwa uzupełniające badania kliniczne fazy II (CL002_168 i CL003_168). Badanie ADVOCATE (sponsor: ChemoCentryx) uznano za badanie kluczowe dla oceny skuteczności klinicznej produktu Tavneos w jego wskazaniu terapeutycznym.

W styczniu 2026 r. EMA dowiedziała się o nowych informacjach, które wywołały wątpliwości co do integralności danych z badania ADVOCATE. Nowe informacje dotyczyły w szczególności postępowania sponsora z bazą danych z badania ADVOCATE. Wzbudziło to poważne wątpliwości co do tego, czy do danych z badania wprowadzono poprawki, czy takie działania (jeśli miały miejsce) były spójne z wcześniej zatwierdzonym protokołem i planem analizy statystycznej dla badania, a także czy te nowe informacje mogą wpłynąć na wiarygodność badania ADVOCATE i ocenę wyników przeprowadzoną uprzednio na podstawie informacji udostępnionych Agencji w momencie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Tavneos przez KE.

Dnia 29 stycznia 2026 r. KE wszczęła zatem procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) z wnioskiem o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Tavneos oraz o sporządzenie opinii w zakresie tego, czy odpowiednie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego produktu powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszone bądź wycofane.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Przegląd danych dostarczonych w kontekście procedury wyjaśniającej na podstawie art. 20 ujawnił poważne naruszenia zasad GCP w postępowaniu z danymi dotyczącymi pierwszorzędowego punktu końcowego kluczowego badania klinicznego ADVOCATE.

Personel sponsora dokonał przeglądu odślepionych danych dotyczących skuteczności po początkowym zamknięciu bazy danych (5 listopada 2019 r.) i wykrył, że przewaga (ang. *superiority*) w 52. tygodniu nie została wykazana. Następnie na podstawie wiedzy o wynikach leczenia u dziewięciu osób przeprowadzono ponowną ocenę rozstrzygającą (ang. *adjudication*), po czym powtórzono analizę pierwszorzędową, co spowodowało zmianę wyniku dla przewagi w 52. tygodniu z nieistotnego na istotny statystycznie. Sponsor w pierwotnym wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i w procedurach prowadzonych po udzieleniu pozwolenia nie ujawnił pierwotnej analizy ani modyfikacji danych po odślepieniu. Wręcz przeciwnie, raport z badania klinicznego wyraźnie stwierdzał, że przestrzegano procesu odślepiania opisanego w protokole. Chociaż podmiot odpowiedzialny (MAH) uzasadnił ponowną ocenę rozstrzygającą błędami w ocenie pierwotnej, to weryfikacja danych od poszczególnych pacjentów i zasad rozstrzygania oraz definicji punktów końcowych nie potwierdziła tego stwierdzenia. Ponadto opisany sposób postępowania z danymi nie spełnia zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP, np. ICH E6 Good Clinical Practice (*dobra praktyka kliniczna*) i ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials (*zasady statystyczne dotyczące badań klinicznych*)). Wpływu tego naruszenia nie można ograniczyć do określonej części danych. Kwestie te, uwzględniane łącznie, prowadzą do wniosku, że całego badania nie można uznać za zgodne z GCP i zapewniające wiarygodne wyniki.

Badanie ADVOCATE było pojedynczym, kluczowym badaniem stanowiącym podstawę pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie produktu Tavneos do obrotu. W badaniu tym, zgodnie ze sprawozdaniem z badania klinicznego przedłożonym w ramach wniosku o udzielenie pozwolenia, wykazano równoważność (ang. *non-inferiority*) w odniesieniu do remisji w 26. tygodniu, a w 52. tygodniu udokumentowano wystąpienie przewagi nad lekiem porównawczym w odniesieniu do utrzymującej się remisji. W momencie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uznano, że w przypadku remisji w 26. tygodniu interpretacja równoważności była skomplikowana, ponieważ w obu grupach badania podawano dodatkowe immunosupresyjne leczenie indukcyjne. Dlatego ważnym czynnikiem decydującym o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka w momencie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Tavneos była przewaga w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności w 52. tygodniu. Z powodów wyjaśnionych powyżej jest teraz jasne, że przewaga w 52. tygodniu nigdy nie została wykazana. Dane przedstawione w ramach wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego produktu leczniczego, które stanowiły wówczas podstawę pierwotnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, były zatem nieprawidłowe i wprowadzające w tym zakresie w błąd.

MAH twierdził, że dane w momencie początkowego zamknięcia bazy danych są zgodne z GCP i można je wykorzystać do wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka. Danych tych nie można jednak wykorzystać na poparcie skuteczności, ponieważ badanie nie jest zgodne z GCP, jak opisano powyżej. Ponadto, nawet gdyby dane zebrane w momencie początkowego zamknięcia bazy danych (5 listopada 2019 r.) uznać za wiarygodne, jak twierdzi MAH, głównym wynikiem skuteczności byłaby równorzędność awakopanu (podawanego do 52 tygodni) i produktu porównawczego (placebo podawanego wraz z początkowym, 20-tygodniowym cyklem leczenia prednizonem) w punktach czasowych w 26. i 52. tygodniu. Co więcej, drugorzędowe punkty końcowe badania ADVOCATE, takie jak wskaźnik toksyczności glikokortykosteroidów (GC) nie były kontrolowane pod względem wielokrotności porównań i są dotknięte tymi samymi ograniczeniami projektu badania i wiarygodności co pierwszorzędowe punkty końcowe.

Dodatkowe dowody dotyczące skuteczności awakopanu z okresu po wprowadzeniu do obrotu, w tym z obserwacyjnego badania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu AVACOSTAR, są nieprzekonujące, wykazują ograniczone lub nieistotne klinicznie korzyści i są dodatkowo obciążone ograniczeniami metodologicznymi związanymi z badaniami obserwacyjnymi. Chociaż niektóre badania mogą sugerować potencjalny efekt oszczędzający GC awakopanu, wyniki te podlegają znacznym ograniczeniom wynikającym z projektu badania i nie są wystarczająco solidne, aby potwierdzić skuteczność produktu Tavneos. Ogólnie rzecz biorąc, dowody te nie mogą zastąpić dowodów z odpowiednio zaprojektowanego i zgodnego z GCP badania fazy III.

Jeśli chodzi o profil bezpieczeństwa stosowania awakopanu, po udzieleniu pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłoszono szereg zakończonych zgonem przypadków polekowego uszkodzenia wątroby lub zespołu zanikania przewodów żółciowych, a ostatnie trzy procedury pojedynczej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) skutkowały odpowiednią aktualizacją druków informacyjnych w celu zminimalizowania poważnego ryzyka uszkodzenia wątroby. W szczególności pojawiające się w ostatnim raporcie PSUSA informacje o bezpieczeństwie stosowania związane z tym ryzykiem doprowadziły do zalecenia wprowadzenia bardziej rygorystycznych zaleceń dotyczących monitorowania w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Podsumowując, biorąc pod uwagę, że kluczowe badanie na poparcie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostało uznane za niewiarygodne z powodu poważnego naruszenia zasad GCP, stwierdza się, że nie istnieją już dowody na to, by korzyści ze stosowania produktu Tavneos przewyższały ryzyko — w szczególności w kontekście poważnego ryzyka dotyczącego wątroby.

CHMP przyjmuje do wiadomości, że produkt Tavneos jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające w poważnej, rzadkiej chorobie związanej z wysoką chorobowością i śmiertelnością. Przyznaje się również, że możliwości leczenia w takim przypadku są ograniczone. Niemniej jednak awakopan nie zastępuje ustalonej terapii podstawowej, a mianowicie rytuksymabu lub cyklofosfamidu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Dlatego nawet w przypadku braku awakopanu dostępne są skuteczne metody leczenia GPA i MPA. Nadaje to roli terapeutycznej awakopanowi charakter strategii optymalizacji, a nie niezbędnego leczenia.

Chociaż przyjmuje się do wiadomości, że MAH wyraził gotowość przeprowadzenia nowego badania skuteczności w okresie po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które to badanie miałyby dostarczyć przyszłych danych o skuteczności produktu Tavneos, nie ma to wpływu na przedstawiony tu wniosek, opierający się na obecnie dostępnych danych.

Na koniec należy zauważyć, że ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Tavneos wygasa w styczniu 2027 r., a pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wygaśnie, jeśli nie zostanie przedłużona jego ważność, przy czym przedłużenie ważności pozwolenia wymagałoby wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka. MAH nie prowadzi ani nie zamierza przeprowadzić przed wygaśnięciem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (zgodnie z wymogami opisanymi w wytycznych „Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure”, EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4) alternatywnego, odpowiednio zaprojektowanego badania klinicznego, które mogłoby zastąpić badanie ADVOCATE i wykazać dodatni stosunek korzyści do ryzyka w zdefiniowanej populacji pacjentów. W związku z tym CHMP nie mógł określić żadnego warunku, który mógłby zostać spełniony w celu wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w przypadku produktu Tavneos.

Ogólnie rzecz biorąc, CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Tavneos jest ujemny, a dane na poparcie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe. W związku z tym zaleca się wycofanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Opinia CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył wszczęcie wzgledem produktu leczniczego Tavneos procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- CHMP przeanalizował całość dostępnych danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny na piśmie i w ramach wyjaśnień ustnych, w tym nowe informacje dotyczące przetwarzania danych w badaniu ADVOCATE, kluczowym badaniu na poparcie pierwotnego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Tavneos. Ponadto CHMP rozważył opinie przedstawicieli pacjentów i pracowników opieki zdrowotnej przedstawione podczas wyjaśnień ustnych, a także pisemne wystąpienia stron trzecich.
- CHMP zauważył, że dane z badania ADVOCATE dostarczone w momencie oceny wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu były nieprawidłowe i wprowadzające w błąd.
- CHMP stwierdził, że badanie ADVOCATE zostało przeprowadzone z naruszeniem zasad dobrej praktyki klinicznej. W wyniku tego naruszenia nie można powoływać się na wyniki tego badania w celu wykazania skuteczności. Ponadto dodatkowe, dostępne dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu nie są uważane za wystarczające do dostarczenia dowodów na potwierdzenie początkowych wyników pojedynczego, kluczowego badania (ADVOCATE) w kontekście wykazania korzyści klinicznych produktu Tavneos w jego zarejestrowanym wskazaniu.

- CHMP zwrócił również uwagę na znany profil bezpieczeństwa stosowania produktu Tavneos, w szczególności w odniesieniu do poważnego ryzyka dla wątroby. Ustalona korzyść nie przewyższa już tego ryzyka.
- Ponadto CHMP nie mógł określić żadnego możliwego warunku, który mógłby zostać spełniony w celu wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w przypadku produktu Tavneos.

Komitet uznaje zatem, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Tavneos jest ujemny, a dane na poparcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o których mowa w art. 8 dyrektywy 2001/83/WE, są nieprawidłowe.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, Komitet zaleca cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Tavneos.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu