

Anexă
Concluzii științifice

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Concluzii științifice

Tavneos (avacopan) este un medicament autorizat prin procedura centralizată, căruia i s-a acordat o autorizație de punere pe piață în Uniunea Europeană (UE) la 11 ianuarie 2022, pe baza unei cereri depuse în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE. Tavneos, în asociere cu o schemă terapeutică cu rituximab sau ciclofosamidă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu granulomatoză severă, cu poliangeită activă (PAG) sau poliangeită microscopică (PAM).

Cererea de autorizație de punere pe piață pentru Tavneos, depusă de solicitant, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, a inclus un studiu clinic de fază 3 (ADVOCATE, cunoscut și sub denumirea de studiul CL010_168) și două studii clinice de fază 2 de susținere (CL002_168 și CL003_168). Studiul ADVOCATE (sponsor: ChemoCentryx) a fost considerat studiul pivot pentru evaluarea eficacității clinice a Tavneos în indicația sa terapeutică.

În ianuarie 2026, EMA a fost informată cu privire la apariția unor noi informații care puneau sub semnul întrebării integritatea datelor din studiul ADVOCATE. Noile informații se refereau în mod specific la cum a gestionat sponsorul baza de date a studiului ADVOCATE. Acest lucru a ridicat semne serioase de întrebare referitor la modificarea datelor studiului, dacă astfel de modificări, în măsura în care au existat, au fost în concordanță cu protocolul prestabilit și cu planul de analiză statistică al studiului și dacă aceste noi informații ar putea afecta fiabilitatea studiului ADVOCATE și evaluarea rezultatelor, realizată anterior pe baza informațiilor de care dispunea EMA la momentul acordării autorizației de punere pe piață pentru Tavneos de către Comisia Europeană (CE).

Prin urmare, la 29 ianuarie 2026, CE a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Tavneos și să emită un avis prin care să indice dacă autorizația de punere pe piață relevantă trebuie menținută, modificată, suspendată sau revocată.

Rezumat general al evaluării științifice

Reevaluarea datelor prezentate în contextul procedurii de sesizare în temeiul articolului 20 a evidențiat încălcări grave ale principiilor de bună practică clinică (BPC) în ce privește gestionarea datelor aferente criteriului principal de evaluare din studiul clinic pivot ADVOCATE.

Personalul sponsorului a analizat datele privind eficacitatea decodificate după blocarea inițială a bazei de date (05 noiembrie 2019) și a constatat că superioritatea în săptămâna 52 nu a fost demonstrată. Ulterior, pentru 9 pacienți s-a efectuat o readjudecare în condițiile în care rezultatele tratamentului erau deja cunoscute, după care analiza primară a fost reluată. Ea a condus la schimbarea rezultatului de la nesemnificativ statistic la semnificativ statistic în favoarea superiorității în săptămâna 52. Sponsorul nu a divulgat analiza inițială și modificările datelor după decodificare în cadrul procedurilor inițiale de acordare a autorizației sau post-autorizare. Dimpotrivă, raportul studiului clinic a indicat în mod specific că a fost urmat procesul de decodificare descris în protocol. Deși deținătorul autorizației de punere pe piață a justificat readjudecarea invocând existența unor erori în adjudecarea inițială, analiza datelor la nivel de pacient, precum și a regulilor de adjudecare și a definițiilor criteriilor de evaluare nu susține această afirmație. În plus, gestionarea datelor, astfel cum este descrisă, nu este conformă cu principiile bunelor practici clinice (BPC) (de exemplu, bunele practici clinice ICH E6 și principiile statistice ICH E9 pentru studiile clinice). Impactul acestei încălcări nu poate fi limitat la o anumită parte a datelor. În ansamblu, aceste deficiențe conduc la concluzia că studiul nu poate fi considerat, în ansamblul său, conform cu principiile de bună practică clinică (BPC) și nici fiabil.

Studiul ADVOCATE a fost singurul studiu pivot care a sprijinit aprobarea inițială a Tavneos. Conform raportului studiului clinic depus în cadrul cererii de autorizație de punere pe piață, non-inferioritatea a fost demonstrată pentru remisia în săptămâna 26, în timp ce superioritatea față de comparator a fost

demonstrată pentru remisia susținută în săptămâna 52. La momentul aprobării autorizației de punere pe piață, s-a considerat că, în ce privește remisia în săptămâna 26, interpretarea non-inferiorității a fost complicată, deoarece ambele brațe au primit tratament imunosupresor de inducție suplimentar. Prin urmare, demonstrarea superiorității în ce privește criteriul principal de evaluare a eficacității în săptămâna 52 a constituit un element determinant în evaluarea favorabilă a raportului beneficiu-risc la momentul acordării autorizației de comercializare pentru Tavneos. Din motivele explicate, acum este clar că superioritatea în săptămâna 52 nu a fost demonstrată niciodată. Prin urmare, datele prezentate în cererea de autorizație de punere pe piață pentru acest medicament, care au stat la baza evaluării inițiale a raportului beneficiu-risc, s-au dovedit a fi incorecte și înșelătoare sub acest aspect.

Deținătorul autorizației de comercializare a susținut că datele de la închiderea inițială a bazei de date sunt conforme cu BPC și că pot fi invocate pentru a demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv. Totuși, aceste date nu pot fi utilizate pentru a susține eficacitatea, deoarece studiul nu este conform cu BPC, așa cum se descrie mai sus. În plus, chiar dacă rezultatele bazate pe blocarea inițială a bazei de date din 5 noiembrie 2019 ar fi considerate fiabile, așa cum susține deținătorul autorizației de comercializare, principalul rezultat de eficacitate ar demonstra doar non-inferioritatea avacopanului (administrat timp de până la 52 de săptămâni) comparativ cu comparatorul (placebo împreună cu un tratament inițial cu prednison timp de 20 de săptămâni), atât în săptămâna 26, cât și în săptămâna 52. În plus, criteriile de evaluare secundare din studiul ADVOCATE, cum ar fi indicele de toxicitate a glucocorticoizilor (GC), nu au fost controlate pentru multiplicitate și sunt afectate de aceleași limitări ale designului și fiabilității studiului care se aplică criteriilor principale de evaluare.

Dovezile suplimentare post-autorizare privind eficacitatea avacopanului, inclusiv studiul de siguranță observațional post-autorizare, AVACOSTAR, nu sunt convingătoare, demonstrând beneficii limitate sau nesemnificative clinic, și sunt limitate și mai mult de limitările metodologice inerente studiilor observaționale. Deși unele studii sugerează un potențial efect al avacopanului în reducerea treptată a dozei de glucocorticoizi, aceste dovezi sunt afectate de limitări metodologice importante și nu sunt suficient de fiabile pentru a susține eficacitatea Tavneos. În general, aceste dovezi nu pot înlocui dovezile obținute dintr-un studiu de fază 3 cu design corespunzător și conform cu BPC.

În ce privește profilul de siguranță al avacopanului, în perioada post-autorizare au fost raportate afecțiuni hepatice induse de medicament și sindromul de dispariție a canalului biliar, inclusiv cazuri cu rezultat letal. În plus, ultimele trei proceduri de evaluare unică a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (PSUSA) au condus la actualizarea informațiilor despre medicament, în vederea reducerii la minimum a riscului de afectare hepatică severă. În special, în cadrul celei mai recente evaluări PSUSA, noile date privind siguranța referitoare la acest risc au condus la recomandarea introducerii unor cerințe mai stricte de monitorizare în primele 3 luni de tratament.

În concluzie, întrucât studiul clinic pivot care a stat la baza acordării autorizației de punere pe piață este considerat nefiabil ca urmare a unor încălcări grave ale principiilor de bună practică clinică (BPC), s-a concluzionat că nu mai există dovezi suficiente care să susțină un raport beneficiu-risc favorabil pentru Tavneos, în special în contextul riscului de afectare hepatică severă.

CHMP recunoaște că Tavneos este indicat ca tratament adjuvant pentru o boală rară și gravă, asociată cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate. De asemenea, CHMP recunoaște că opțiunile terapeutice sunt limitate. Cu toate acestea, avacopanul nu înlocuiește tratamentul standard consacrat, respectiv rituximabul sau ciclofosfamida administrate în asociere cu glucocorticoizi (GC). Prin urmare, în absența avacopanului, rămân disponibile opțiuni de tratament eficace pentru poliangeită activă (PAG) și poliangeită microscopică (PAM). Acest lucru plasează rolul terapeutic al avacopanului în contextul unei strategii de optimizare a tratamentului, mai degrabă decât al unui tratament indispensabil.

Deși s-a luat act de intenția deținătorului autorizației de comercializare de a efectua un nou studiu de eficacitate post-autorizare pentru a genera date suplimentare privind eficacitatea Tavneos, această intenție nu modifică prezenta concluzie, care se bazează pe dovezile disponibile în prezent.

În sfârșit, CHMP observă că autorizația de punere pe piață pentru Tavneos expiră în ianuarie 2027 și că, în absența reînnoirii acesteia, autorizația își va înceta valabilitatea. Reînnoirea autorizației ar necesita demonstrarea unui raport beneficiu-risc favorabil. Deținătorul autorizației de punere pe piață nu derulează în prezent și nici nu planifică să deruleze un studiu clinic alternativ cu un design corespunzător pentru a înlocui studiul ADVOCATE și pentru a demonstra un raport beneficiu-risc favorabil într-o populație de pacienți bine definită înainte de expirarea autorizației de punere pe piață, în conformitate cu „Ghidul privind gestionarea cererilor de reînnoire în cadrul procedurii centralizate” (EMA/CHMP/2990/00 Rev.4). Prin urmare, CHMP nu a putut identifica nicio condiție care ar putea fi îndeplinită pentru a demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru Tavneos.

În general, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Tavneos este negativ și că informațiile pe care se bazează autorizația de punere pe piață sunt incorecte. Prin urmare, se recomandă revocarea autorizației de punere pe piață.

Avizul CHMP

Întrucât:

- CHMP a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Tavneos.
- CHMP a analizat toate datele disponibile furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață în scris și în cadrul unei explicații orale, inclusiv noile informații referitoare la prelucrarea datelor din studiul ADVOCATE, studiul pivot care a stat la baza cererii inițiale de autorizație de punere pe piață pentru Tavneos. În plus, CHMP a luat în considerare opiniile reprezentanților pacienților și ale reprezentanților profesioniștilor din domeniul sănătății prezentate în cursul explicației orale, precum și intervențiile scrise primite de la părți terțe.
- CHMP a constatat că datele furnizate la momentul evaluării cererii de autorizație de punere pe piață pentru studiul ADVOCATE erau incorecte și înșelătoare.
- CHMP a concluzionat că studiul ADVOCATE a fost efectuat cu încălcarea principiilor bunelor practici clinice. Ca urmare a acestei încălcări, rezultatele studiului nu pot fi invocate pentru a demonstra eficacitatea. În plus, datele suplimentare disponibile după acordarea autorizației de punere pe piață nu sunt considerate suficiente pentru a furniza dovezi de confirmare care fuseseră furnizate inițial de singurul studiu pivot (ADVOCATE) pentru a demonstra beneficiul clinic al Tavneos în indicația autorizată.
- CHMP a remarcat, de asemenea, profilul de siguranță cunoscut al Tavneos, în special riscurile hepatice grave. Beneficiile demonstrate nu mai depășesc aceste riscuri.
- În plus, CHMP nu a putut identifica nicio condiție fezabilă care ar putea fi îndeplinită pentru a demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru Tavneos.

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al Tavneos nu mai este favorabil și că informațiile care au stat la baza autorizației de punere pe piață, prevăzute la articolul 8 din Directiva 2001/83/CE, sunt incorecte.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, Comitetul recomandă revocarea autorizației de punere pe piață pentru Tavneos.