

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Príloha
Vedecké závery

Vedecké závery

Tavneos (avakopan) je centrálné povolený liek, ktorému bolo 11. januára 2022 udelené povolenie na uvedenie na trh v Európskej únii (EÚ) na základe žiadosti v súlade s článkom 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES. Liek Tavneos v kombinácii s režimom rituximabu alebo cyklofosfamidu je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so závažnou aktívnou granulomatózou s polyangiitídou (GPA) alebo mikroskopickou polyangiitídou (MPA).

Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre liek Tavneos, ktorú predložil žiadateľ, spoločnosť Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, zahŕňala jednu klinickú štúdiu vo fáze 3 (ADVOCATE, známu aj ako štúdia CL010_168) a dve podporné klinické štúdie vo fáze 2 (CL002_168 a CL003_168). Štúdia ADVOCATE (žadávateľ: ChemoCentryx) sa považovala za kľúčovú štúdiu na posúdenie klinickej účinnosti lieku Tavneos v jeho terapeutickej indikácii.

V januári 2026 agentúra EMA získala nové informácie, ktoré vyvolali otázky v súvislosti s integritou údajov štúdie ADVOCATE. Nové informácie sa konkrétne týkali toho, ako žadávateľ nakladá s databázou štúdie ADVOCATE. To vyvolalo vážne otázky, či došlo k zmenám údajov zo štúdie, či takéto kroky (ak nejaké boli) boli v súlade s vopred špecifikovaným protokolom a plánom štatistickej analýzy pre štúdiu a či by tieto nové informácie mohli potenciálne ovplyvniť spoľahlivosť štúdie ADVOCATE a posúdenie výsledkov realizované predtým na základe informácií, ktoré mala agentúra EMA k dispozícii v čase, keď EK udelila povolenie na uvedenie lieku Tavneos na trh.

Dňa 29. januára 2026 preto EK začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP), aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Tavneos a vydal stanovisko k tomu, či sa má príslušné povolenie na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

V rámci preskúmania údajov poskytnutých pri konaní o postúpenej veci podľa článku 20 sa odhalili závažné porušenia zásad správnej klinickej praxe, pokiaľ ide o zaobchádzanie s primárnymi údajmi o koncových ukazovateľoch v pivotnej klinickej štúdii ADVOCATE.

Zamestnanci žadávateľa preskúmali nezaslepené údaje o účinnosti po počiatočnom uzamknutí databázy (5. novembra 2019) a zistili, že sa v 52. týždni nepreukázala superiorita. Potom sa v prípade 9 pacientov rozhodlo o opätovnom posúdení na základe poznatkov o výsledkoch liečby a následne sa opätovne vykonala primárna analýza. Tá viedla k zmene z nevýznamného na štatisticky významný výsledok z hľadiska superiority v 52. týždni. V pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh a v postupoch po uvedení na trh žadávateľ neposkytol pôvodnú analýzu ani úpravy údajov po odslepení. Naopak, v správe o klinickej štúdii sa konkrétne uvádza, že bol dodržaný proces odslepenia opísaný v protokole. Hoci držiteľ povolenia na uvedenie na trh odôvodnil opätovné posúdenie chybami v pôvodnom posúdení, preskúmanie údajov na úrovni pacienta, pravidiel posudzovania a definícií koncových ukazovateľov toto tvrdenie nepodporuje. Okrem toho, spracovanie opísaných údajov nie je v súlade so zásadami správnej klinickej praxe (GCP) (napr. so zásadami správnej klinickej praxe ICH E6 a štatistickými zásadami ICH E9 pre klinické skúšania). Vplyv tohto nesúladu nie je možné izolovať len na určitú časť údajov. Tieto otázky spoločne vedú k záveru, že štúdiu ako celok nemožno považovať za štúdiu, ktorá je v súlade so správnou klinickou praxou a je spoľahlivá.

Štúdia ADVOCATE bola jedinou pivotnou štúdiou, ktorá podporila pôvodné povolenie lieku Tavneos. V tejto štúdii sa podľa správy o klinickej štúdii predloženej ako súčasť žiadosti o povolenie na uvedenie na trh v 26. týždni preukázala neinferiorita, zatiaľ čo superiorita v porovnaní s porovnávacím liekom bola v 52. týždni zdokumentovaná pre trvalú remisiu. V čase schválenia povolenia na uvedenie na trh sa usúdilo, že v prípade remisie v 26. týždni je interpretácia neinferiority zložitá, keďže obe skupiny dostali dodatočnú imunosupresívnu indukčnú liečbu. Dôležitý rozhodujúci faktor v prospech pozitívneho

pomeru prínosu a rizika v čase vydania povolenia na uvedenie lieku Tavneos na trh bol preto založený na superiorite primárneho koncového ukazovateľa účinnosti v 52. týždni. Z uvedených dôvodov je teraz zrejmé, že superiorita v 52. týždni sa nikdy nepreukázala. Údaje predložené v rámci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh pre tento liek, ktoré boli v tom čase základom pôvodného posúdenia prínosu a rizika, boli preto v tejto súvislosti nesprávne a zavádzajúce.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tvrdil, že údaje pri pôvodnom uzamknutí databázy boli v súlade so správnou klinickou praxou a že sa na ne možno spoľahnúť pri preukazovaní pozitívneho pomeru prínosu a rizika. Tieto údaje sa však nemôžu použiť na podporu účinnosti, keďže štúdia nie je v súlade so správnou klinickou praxou, ako už bolo uvedené. Okrem toho, aj keby sa výsledky založené na počiatočnom uzamknutí databázy 5. novembra 2019 považovali za spoľahlivé, ako tvrdí držiteľ povolenia na uvedenie na trh, hlavným výsledkom účinnosti by bola neinferiorita avakopanu (podávaného až 52 týždňov) v porovnaní s porovnávacím liekom (placebo spolu s počiatočným 20-týždňovým prednizónovým cyklom) v 26. a 52. týždni. Okrem toho, sekundárne koncové ukazovatele štúdie ADVOCATE, ako je index toxicity glukokortikoidov (GC), neboli kontrolované z hľadiska multiplicity a sú ovplyvnené rovnakými obmedzeniami návrhu štúdie a spoľahlivosti, ktoré sa uplatňujú na primárne koncové ukazovatele.

Dodatočné dôkazy po uvedení na trh týkajúce sa účinnosti avakopanu vrátane pozorovacej štúdie o bezpečnosti po uvedení na trh AVACOSTAR nie sú presvedčivé, preukazujú obmedzený alebo žiadny klinicky významný prínos a ďalej ich obmedzujú metodické obmedzenia vyplývajúce z pozorovacích štúdií. Hoci niektoré štúdie môžu naznačovať potenciálny účinok avakopanu šetriaci GC, tieto zistenia podliehajú významným obmedzeniam v návrhu štúdie a nie sú dostatočne spoľahlivé na podporu účinnosti lieku Tavneos. Celkovo tieto dôkazy nemôžu nahradiť dôkazy z primerane navrhutej štúdie vo fáze 3 v súlade s GCP.

Pokiaľ ide o bezpečnostný profil avakopanu, po počiatočnom povolení lieku na uvedenie na trh bolo hlásených niekoľko smrteľných prípadov poškodenia pečene a/alebo syndrómu miznúcich žilových ciest vyvolaných liekom a posledné tri postupy jednotného hodnotenia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti (PSUSA) viedli k príslušným aktualizáciám informácií o lieku, aby sa minimalizovalo závažné riziko poškodenia pečene. Konkrétne v poslednom hodnotení PSUSA nové informácie o bezpečnosti súvisiace s týmto rizikom viedli k odporúčaní zaviesť prísnejšie odporúčanie na monitorovanie počas prvých troch mesiacov liečby.

Po zvážení všetkých skutočností a vzhľadom na to, že pivotná štúdia na podporu povolenia na uvedenie na trh sa považuje za nespoľahlivú z dôvodu závažného porušenia správnej klinickej praxe, sa dospelo k záveru, že prínos prevyšujúci riziká lieku Tavneos, najmä závažné riziká pre pečeň, už nie je preukázaný.

Výbor CHMP uznáva, že liek Tavneos je indikovaný ako doplňujúca liečba závažného zriedkavého ochorenia spojeného s vysokou chorobnosťou a úmrtnosťou. Tiež sa uznáva, že terapeutické možnosti sú obmedzené. Avakopan však nenahrádza zavedenú základnú liečbu, konkrétne rituximab alebo cyklofosamid v kombinácii s glukokortikoidmi. Pri absencii avakopanu sú preto naďalej dostupné účinné možnosti liečby GPA a MPA. V tomto kontexte sa terapeutická úloha avakopanu chápe skôr ako optimalizačná stratégia než ako nevyhnutná liečba.

Hoci sa uznáva, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol možnosť vykonať novú štúdiu účinnosti po vydaní povolenia s cieľom poskytnúť údaje o účinnosti lieku Tavneos v budúcnosti, nemá to vplyv na súčasný záver založený na údajoch, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii.

Napokon sa uvádza, že platnosť povolenia na uvedenie lieku Tavneos na trh sa končí v januári 2027. Platnosť povolenia na uvedenie na trh uplynie, ak nebude obnovené, čo by si vyžadovalo preukázanie pozitívneho pomeru prínosu a rizika. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh neuskutočňuje ani neplánuje

žiadnu alternatívnu klinickú štúdiu, ktorá by bola primerane navrhnutá tak, aby nahradila štúdiu ADVOCATE na preukázanie pozitívneho pomeru prínosu a rizika v definovanej populácii pacientov, a to pred uplynutím platnosti povolenia na uvedenie na trh (ako sa vyžaduje v Usmernení o spracovaní predĺžení povolení v centralizovanom postupe, EMEA/CHMP/2990/00 rev. 4). Výbor CHMP preto nemohol identifikovať žiadnu podmienku, ktorá by mohla byť splnená na preukázanie pozitívneho pomeru prínosu a rizika lieku Tavneos.

Výbor CHMP celkovo usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Tavneos je negatívny a že údaje podporujúce povolenie na uvedenie na trh nie sú správne. Preto sa odporúča zrušiť povolenie na uvedenie na trh.

Stanovisko výboru CHMP

Kedže

- výbor CHMP vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Tavneos,
- výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil písomne a v rámci ústneho vysvetlenia, vrátane nových informácií týkajúcich sa spracovania údajov zo štúdie ADVOCATE, pivotnej štúdie, ktorá podporila pôvodnú žiadosť o povolenie na uvedenie lieku Tavneos na trh. Výbor CHMP okrem toho vzal na vedomie názory zástupcov pacientov a zástupcov zdravotníckych pracovníkov predložené počas ústneho vysvetlenia, ako aj písomné intervencie prijaté od tretích strán,
- výbor CHMP konštatoval, že údaje predložené v čase posudzovania žiadosti o povolenie na uvedenie na trh pre štúdiu ADVOCATE boli nesprávne a zavádzajúce,
- výbor CHMP dospel k záveru, že štúdia ADVOCATE bola vykonaná v rozpore so zásadami správnej klinickej praxe. V dôsledku tohto rozporu sa na výsledky štúdie nemožno pri preukázaní účinnosti spoliehať. Okrem toho sa dodatočné dostupné údaje po vydaní povolenia na uvedenie na trh nepovažujú za dostatočné na poskytnutie potvrdzujúcich dôkazov, ktoré boli pôvodne poskytnuté v jedinej kľúčovej štúdii (ADVOCATE) na preukázanie klinického prínosu lieku Tavneos pri jeho povolenej indikácii,
- výbor CHMP vzal na vedomie aj známy bezpečnostný profil lieku Tavneos, najmä závažné riziká pre pečeň. Zistený prínos už neprevažuje nad týmito rizikami,
- výbor CHMP okrem toho nemohol identifikovať žiadnu uskutočniteľnú podmienku, ktorá by mohla byť splnená na preukázanie pozitívneho pomeru prínosu a rizika lieku Tavneos.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Tavneos nie je priaznivý a že údaje podporujúce povolenie na uvedenie na trh stanovené v článku 8 smernice 2001/83/ES sú nesprávne.

Výbor preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolenia na uvedenie lieku Tavneos na trh.