

Priloga
Znanstveni zaključki

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Znanstveni zaključki

Tavneos (avakopan) je zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet v Evropski uniji (EU) po centraliziranem postopku 11. januarja 2022 na podlagi vloge v skladu s členom 8(3) Direktive 2001/83/ES. Zdravilo Tavneos je v kombinaciji s shemo zdravljenja z rituksimabom ali ciklofosfamidom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s hudo, aktivno granulomatozo s poliangiitisom (GPA) ali mikroskopskim poliangiitisom (MPA).

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Tavneos, ki jo je predložil predlagatelj, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, je vključevala eno klinično študijo 3. faze (ADVOCATE, znano tudi kot študija CL010_168) in dve podporni klinični študiji 2. faze (CL002_168 in CL003_168). Študija ADVOCATE (sponzor: ChemoCentryx) je bila obravnavana kot ključna študija za oceno klinične učinkovitosti zdravila Tavneos pri njegovi terapevtski indikaciji.

Januarja 2026 je agencija EMA dobila nove informacije, ki so vzbudile vprašanja o celovitosti podatkov v študiji ADVOCATE. Nove informacije so se nanašale posebej na ravnanje sponzorja s podatkovno zbirko študije ADVOCATE. To je sprožilo resna vprašanja o tem, ali so se podatki iz študije spremenili, ali so bila taka dejanja (če sploh) v skladu s predhodno določenim protokolom in načrtom statistične analize za študijo ter ali bi te nove informacije lahko potencialno vplivale na zanesljivost študije ADVOCATE in oceno rezultatov, ki so bili prej izvedeni na podlagi informacij, ki so bile agenciji EMA na voljo, ko je Evropska komisija odobrila dovoljenja za promet z zdravilom Tavneos.

Evropska komisija je zato 29. januarja 2026 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tavneos ter poda mnenje o tem, ali naj se zadevno dovoljenje za promet ohrani, spremeni, začasno prekliče ali ukine.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Pregled podatkov, predloženih v okviru postopka napotitve po členu 20, je razkril resne kršitve načel dobre klinične prakse (GCP) pri ravnanju s podatki o primarnem opazovanem dogodku v ključni klinični študiji ADVOCATE.

Osebe sponzorja je po prvotnem zaprtju podatkovne zbirke in odstranitvi zaslepitve (5. novembra 2019) pregledalo podatke o učinkovitosti in ugotovilo, da superiornost v 52. tednu ni bila dokazana. Nato je bilo 9 bolnikov ponovno razvrščenih na podlagi poznavanja izidov zdravljenja, primarna analiza pa je bila zatem ponovljena, kar je povzročilo spremembo iz statistično nepomembnega v statistično pomemben rezultat za superiornost v 52. tednu. Sponzor ni razkril prvotne analize in sprememb podatkov po odstranitvi zaslepitve v prvotnem postopku za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ali postopku po pridobitvi dovoljenja za promet. Nasprotno, v poročilu o klinični študiji je bilo izrecno navedeno, da je bil upoštevan postopek odstranitve zaslepitve, opisan v protokolu. Čeprav je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ponovno razvrstitev utemeljil z napakami v prvotnem razvrščanju, pregled podatkov na ravni bolnika ter pravil razvrščanja in opredelitev opazovanih dogodkov ne podpira te trditve. Poleg tega ravnanje s podatki, kot je opisano, ni v skladu z načeli dobre klinične prakse (GCP) (npr. z načeli dobre klinične prakse ICH E6 in statističnimi načeli za klinična preskušanja ICH E9). Vpliva te kršitve ni mogoče izolirati na določen del podatkov. Na podlagi vseh teh vprašanj je mogoče sklepati, da študije kot celote ni mogoče šteti za skladno z dobro klinično prakso in zanesljivo.

Študija ADVOCATE je bila edina ključna študija, ki je podprla prvotno odobritev zdravila Tavneos. V tej študiji je bila v skladu s poročilom o klinični študiji, predloženim kot del vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, neinferiornost dokazana za remisijo v 26. tednu, medtem ko je bila superiornost v primerjavi s primerjalnim zdravilom dokumentirana v 52. tednu za trajno remisijo. Ob času odobritve dovoljenja za promet je bilo ugotovljeno, da je interpretacija neinferiornosti za remisijo

v 26. tednu zapletena, saj sta obe skupini prejeli dodatno imunosupresivno indukcijsko zdravljenje. Zato je pomemben odločilni dejavnik v korist pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi ob času odobritve dovoljenja za promet z zdravilom Tavneos temeljil na superiornosti pri primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti v 52. tednu. Iz zgoraj pojasnjenih razlogov je sedaj jasno, da superiornost v 52. tednu ni bila nikoli dokazana. Podatki, predstavljeni kot del vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za to zdravilo, ki so bili takrat podlaga za prvotno oceno razmerja med tveganji in koristmi, so bili zato v tem pogledu nepravilni in zavajajoči.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trdil, da so podatki ob prvotnem zaprtju podatkovne zbirke skladni z dobro klinično prakso in se je nanje mogoče zanesti, da bodo dokazali pozitivno razmerje med tveganji in koristmi. Vendar teh podatkov ni mogoče uporabiti v podporo učinkovitosti, saj študija ni skladna z dobro klinično prakso, kot je opisano zgoraj. Tudi če bi se rezultati, ki temeljijo na prvotnem zaprtju podatkovne zbirke z dne 5. novembra 2019, šteli za zanesljive, kot trdi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, bi bil glavni rezultat učinkovitosti neinferiornost avakopana (uporabljenega do 52 tednov) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (placebom skupaj z začetnim 20-tedenskim ciklom prednizona), in sicer po 26. in 52. tednu. Poleg tega sekundarni opazovani dogodki v študiji ADVOCATE, kot je indeks toksičnosti glukokortikoidov (GC), niso bili obvladovani glede multiplikacije, nanje pa vplivajo enake omejitve zasnove študije in zanesljivosti kot veljajo za primarne opazovane dogodke.

Dodatni dokazi iz obdobja trženja v zvezi z učinkovitostjo avakopana, vključno z opazovalno študijo varnosti AVACOSTAR v obdobju trženja, niso prepričljivi, kažejo omejene klinično pomembne koristi ali jih sploh ne kažejo, dodatno pa jih omejujejo metodološke pomanjkljivosti, povezane z opazovalnimi študijami. Čeprav nekatere študije morda kažejo na morebiten učinek avakopana na varčevanja GC, za te ugotovitve veljajo znatne omejitve, ki izvirajo iz zasnove študij, in niso dovolj zanesljive, da bi podpirale učinkovitost zdravila Tavneos. V splošnem ti dokazi ne morejo nadomestiti dokazov iz ustreznih zasnovanih študij 3. faze, skladne z dobro klinično prakso.

V zvezi z varnostnim profilom avakopana so po prvotnem dovoljenju za promet poročali o številnih smrtnih primerih z zdravilom sprožene poškodbe jeter in/ali sindroma razlitja žolčnega voda, po zadnjih treh postopkih za enotno oceno periodičnih poročil o varnosti zdravila pa so bile ustrezno posodobljene informacije o zdravilu, da bi zmanjšali resno tveganje za poškodbe jeter. Zlasti v zadnjem poročilu o varnosti zdravila so nove informacije o varnosti, povezane s tem tveganjem, privedle do priporočila za uvedbo strožjih nasvetov za spremljanje v prvih treh mesecih zdravljenja.

Glede na to, da se ključna študija, ki podpira dovoljenje za promet z zdravilom, zaradi hude kršitve dobre klinične prakse šteje za nezanesljivo, se v splošnem ugotavlja, da ni več dokazov o koristih, ki bi odtehtale tveganja zaradi zdravila Tavneos, zlasti resna tveganja za jetra.

Odbor CHMP priznava, da je zdravilo Tavneos indicirano kot pomožno zdravljenje resne redke bolezni, povezane z visoko stopnjo obolevnosti in umrljivosti. Prav tako se upošteva, da so terapevtske možnosti omejene. Kljub temu avakopan ne nadomešča uveljavljene temeljne terapije, in sicer rituksimaba ali ciklofosfamida v kombinaciji z GC. Zato tudi v odsotnosti avakopana še vedno obstajajo učinkovite možnosti zdravljenja granulomatoze s poliangiitisom (GPA) ali mikroskopski poliangiitis (MPA). S tem je terapevtska vloga avakopana bolj umeščena v kontekst strategije optimizacije kot nepogrešljivega zdravljenja.

Čeprav je znano, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel možnost izvedbe nove študije učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet, katere cilj je zagotoviti podatke o učinkovitosti zdravila Tavneos v prihodnosti, to ne vpliva na sedanjí zaključek, ki temelji na trenutno razpoložljivih podatkih.

Nazadnje je treba opozoriti, da veljavnost dovoljenja za promet z zdravilom Tavneos poteče januarja 2027 in da dovoljenje za promet z zdravilom preneha veljati, če se ne podaljša, kar bi zahtevalo dokazovanje pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom nima potekajoče ali načrtovane alternativne klinične študije, ki bi ustrezno nadomestila študijo ADVOCATE pri dokazovanju pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi pri določeni populaciji bolnikov pred iztekom veljavnosti dovoljenja za promet z zdravilom (kot je zahtevano v „Smernicah za obravnavo podaljšanj v centraliziranem postopku“, EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Zato odbor CHMP ni mogel določiti nobenega pogoja, ki bi lahko bil izpolnjen za dokazovanje pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi zdravila Tavneos.

V splošnem odbor CHMP meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tavneos negativno in da so podatki v podporo dovoljenju za promet nepravilni. Zato se priporoča preklic dovoljenja za promet z zdravilom.

Mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor CHMP je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Tavneos.
- Odbor CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke, ki jih je pisno in ustno predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z novimi informacijami o ravnanju s podatki v študiji ADVOCATE, ključni študiji, ki podpira prvotno vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Tavneos. Poleg tega je odbor CHMP upošteval stališča predstavnikov bolnikov in zdravstvenih delavcev, predstavljena med ustno razlago, ter pisne prispevke tretjih oseb.
- Odbor CHMP je ugotovil, da so bili podatki v zvezi s študijo ADVOCATE, predloženi v času ocenjevanja vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, nepravilni in zavajajoči.
- Odbor CHMP je zaključil, da je bila študija ADVOCATE izvedena v nasprotju z načeli dobre klinične prakse. Zaradi te kršitve se za dokazovanje učinkovitosti ni mogoče zanesti na rezultate študije. Poleg tega se dodatni razpoložljivi podatki iz obdobja trženja ne štejejo za zadostne za zagotovitev potrditve dokazov, ki so bili prvotno predloženi iz ene ključne študije (ADVOCATE), da bi bila klinična korist zdravila Tavneos pri odobreni indikaciji dokazana.
- Odbor CHMP je upošteval tudi znani varnostni profil zdravila Tavneos, zlasti resna tveganja za jetra. Ugotovljene koristi ne odtehtajo več navedenih tveganj.
- Poleg tega odbor CHMP ni mogel opredeliti nobenih izvedljivih pogojev, ki bi jih bilo mogoče izpolniti za dokazovanje pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi zdravila Tavneos.

Odbor posledično meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tavneos ni ugodno in da so podatki v podporo dovoljenju za promet, kot je določeno v členu 8 Direktive 2001/83/ES, nepravilni.

Odbor zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča ukinitve dovoljenja za promet z zdravilom Tavneos.