

Bilaga
Vetenskapliga slutsatser

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Tavneos (avakopan) är ett centralt godkänt läkemedel som beviljades godkännande för försäljning i EU den 11 januari 2022 på grundval av en ansökan i enlighet med artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG. Tavneos, i kombination med ett doseringsschema av rituximab eller cyklofosamid, är avsett för behandling av vuxna patienter med svår, aktiv granulomatös polyangit (GPA) eller mikroskopisk polyangit (MPA).

Den ansökan om godkännande för försäljning av Tavneos som lämnades in av sökanden, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, omfattade en klinisk fas 3-studie (ADVOCATE, även kallad studie CL010_168) och två stödjande kliniska fas 2-studier (CL002_168 och CL003_168). ADVOCATE-studien (sponsor: ChemoCentryx) ansågs vara den pivotala studien för bedömning av Tavneos kliniska effekt vid dess terapeutiska indikation.

I januari 2026 fick EMA kännedom om ny information som väckte frågor om ADVOCATE-studiens dataintegritet. Den nya informationen gällde specifikt sponsorns hantering av ADVOCATE-studiens databas. Detta väckte allvarliga frågor om huruvida ändringar hade gjorts i studieuppgifterna, huruvida sådana åtgärder (i förekommande fall) var förenliga med det i förväg specificerade protokollet och den statistiska analysplanen för studien, och huruvida denna nya information potentiellt kan påverka ADVOCATE-studiens tillförlitlighet och resultatbedömningen, som tidigare utförts baserat på den information som var tillgänglig för EMA när kommissionen beviljade ett godkännande för försäljning av Tavneos.

Den 29 januari 2026 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och uppmanade kommittén för humanläkemedel (CHMP) att bedöma de ovanstående farhågoras inverkan på nytta-riskförhållandet för Tavneos, samt avge ett yttrande om huruvida det relevanta godkännandet för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Granskningen av de data som lämnats in i samband med hänskjutningsförfarandet enligt artikel 20 har avslöjat allvarliga överträdelser av principerna om god klinisk sed vid hanteringen av data om det primära effektmåttet i den pivotala kliniska ADVOCATE-studien.

Sponsorns personal granskade avblindade effektdata efter en första läsning av databasen (den 5 november 2019) och fann att överlägsenhet (superiority) vid vecka 52 inte hade påvisats. Därefter omprövades nio patienter utifrån kunskap om behandlingsresultaten, efter vilket en förnyad primäranalys ledde till en förändring från ett icke-signifikant till ett statistiskt signifikant resultat för överlägsenhet vid vecka 52. Sponsorn lämnade inte ut den ursprungliga analysen och ändringarna av data efter avblindning i den initiala ansökan för godkännande för försäljning eller förfarandena efter godkännande för försäljning. Tvärtom angavs det uttryckligen i den kliniska studierapporten att den avblindningsprocess som beskrivs i protokollet har följts. Även om innehavaren av godkännande för försäljning har motiverat omprövningen med fel i den ursprungliga prövningen, ger en granskning av data på patientnivå och prövningsreglerna och effektmåttens definitioner inget stöd för detta yttrande. Dessutom överensstämde inte hanteringen av uppgifterna, enligt beskrivningen, med principerna för god klinisk sed (t.ex. ICH E6 Good Clinical Practice och ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials). Effekten av denna överträdelse kan inte isoleras till en viss del av uppgifterna. Sammantaget leder dessa frågor till slutsatsen att studien som helhet inte kan anses vara i överensstämmelse med god klinisk sed eller tillförlitlig.

ADVOCATE-studien var den enda pivotala studie som stödde det ursprungliga godkännandet av Tavneos. Enligt den kliniska studierapport som lämnades in som del av ansökan om godkännande för försäljning visade denna studie icke-underlägsenhet (non-inferiority) för remission vid vecka 26,

medan överlägsenhet jämfört med jämförelseläkemedlet dokumenterades vid vecka 52 för varaktig remission. Vad gäller remission vid vecka 26 ansågs det vid tidpunkten för godkännandet för försäljning att tolkningen av icke-underlägsenhet (non-inferiority) var komplicerad eftersom båda armarna mottog ytterligare immunsuppressiv induktionsbehandling. En viktig avgörande faktor till förmån för det positiva nytta-riskförhållandet vid tidpunkten för beviljandet av godkännandet för försäljning av Tavneos baserades därför på överlägsenhet för det primära effektmåttet vid vecka 52. Av de skäl som förklaras ovan är det nu tydligt att överlägsenhet vid vecka 52 aldrig påvisades. De uppgifter som lades fram som en del av ansökan om godkännande för försäljning av detta läkemedel, vilka låg till grund för den ursprungliga nytta-riskbedömningen vid den tidpunkten, var därför felaktiga och vilseledande i detta avseende.

Innehavaren av godkännande för försäljning har hävdade att uppgifterna vid den första läsningen av databasen överensstämmer med god klinisk sed och kan åberopas för att påvisa det positiva nytta-riskförhållandet. Dessa data kan dock inte användas till stöd för effekten eftersom studien inte överensstämmer med god klinisk sed, såsom beskrivs ovan. Även om de resultat som baserades på den första läsningen av databasen den 5 november 2019 skulle anses vara tillförlitliga såsom innehavaren av godkännande för försäljning hävdar, skulle det huvudsakliga effektsresultatet dessutom vara icke-underlägsenhet (non-inferiority) hos avakopan (administrerat i upp till 52 veckor) jämfört med jämförelseläkemedlet (placebo tillsammans med en inledande 20 veckors prednison-behandling) vid veckorna 26 och 52. ADVOCATE-studiens sekundära effektmått, såsom glukokortikoidtoxicitetsindexet, kontrollerades dessutom inte för multiplicitet och påverkas av samma begränsningar av studieutformningen och tillförlitligheten som gäller för de primära effektmått.

Ytterligare belägg för avakopans effekt efter godkännandet för försäljning, inräknat den observerande AVACOSTAR-studien av säkerhet efter godkännandet för försäljning, är inte övertygande, uppvisar begränsad eller ingen kliniskt meningsfull nytta och begränsas ytterligare av de metodologiska inskränkningar som följer av observationsstudier. Även om vissa studier kan tyda på en potentiell glukokortikoidsparande effekt av avakopan, är dessa fynd underkastade betydande begränsningar av studieutformningen och saknar den robusthet som krävs för att stödja Tavneos effekt. Totalt sett kan dessa belägg inte ersätta beläggen från en lämpligt utformad fas 3-studie som överensstämmer med god klinisk sed.

Vad gäller avakopans säkerhetsprofil har ett antal dödliga fall av läkemedelsinducerad leverskada och/eller förlust av gallgångar (VBDS, vanishing bile duct syndrome) rapporterats efter det första godkännandet för försäljning, och de tre senaste förfarandena för periodisk säkerhetsrapport – en enda bedömning (PSUSA) resulterade i uppdateringar av produktinformationen i enlighet med detta, för att minimera den allvarliga risken för leverskada. I synnerhet ledde ny säkerhetsinformation om denna risk i den senaste PSUSA till rekommendationen att införa striktare övervakningsråd under behandlingens första tre månader.

Med tanke på att den pivotala studie som låg till grund för godkännandet för försäljning inte betraktas som tillförlitlig efter den allvarliga överträdelsen av god klinisk sed dras slutsatsen att det inte längre finns någon påvisad nytta av Tavneos som uppväger dess risker, särskilt de allvarliga leverriskerna.

CHMP bekräftar att Tavneos är avsett som tilläggsbehandling vid en allvarlig sällsynt sjukdom som är förknippad med hög morbiditet och mortalitet. Det är också känt att behandlingsalternativen är begränsade. Avakopan ersätter dock inte den etablerade bakgrundsbehandlingen, dvs. rituximab eller cyklofosamid i kombination med glukokortikoider. I avsaknad av avakopan finns det därför fortfarande effektiva behandlingsalternativ för GPA och MPA. Detta sätter avakopans terapeutiska roll i dess sammanhang som optimeringsstrategi snarare än som oundgänglig behandling.

Även om innehavaren av godkännande för försäljning har indikerat möjligheten att genomföra en ny effektstudie efter godkännandet för försäljning i syfte att ta fram data om Tavneos effekt i framtiden, påverkar detta inte den aktuella slutsatsen, som bygger på de för närvarande tillgängliga uppgifterna.

Slutligen noteras det att giltighetstiden för godkännandet för försäljning av Tavneos löper ut i januari 2027 och att godkännandet för försäljning kommer att löpa ut om det inte förnyas, vilket skulle kräva påvisning av ett positivt nytta-riskförhållande. Innehavaren av godkännande för försäljning har ingen pågående eller planerad alternativ klinisk studie med lämplig utformning för att ersätta ADVOCATE-studien för att påvisa ett positivt nytta-riskförhållande i en definierad patientpopulation innan godkännandet för försäljning löper ut (enligt kraven i riktlinjer för behandling av förnyelser i det centraliserade förfarandet – Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). CHMP kunde därför inte identifiera något villkor som skulle kunna uppfyllas för att påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för Tavneos.

Sammantaget anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Tavneos är negativt och att uppgifterna till stöd för godkännandet för försäljning är felaktiga. Det rekommenderas därför att godkännandet för försäljning återkallas.

CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- CHMP har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Tavneos.
- CHMP har granskat alla tillgängliga data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning skriftligen och i en muntlig förklaring, inklusive den nya informationen om datahanteringen i ADVOCATE-studien, den pivotala studie som låg till grund för den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning av Tavneos. Dessutom beaktade CHMP synpunkterna från patientrepresentanter och hälso- och sjukvårdspersonalens representanter under den muntliga förklaringen, liksom skriftliga inlägg från tredje parter.
- CHMP noterade att de uppgifter som lämnats in vid tidpunkten för bedömningen av ansökan om godkännande för försäljning av ADVOCATE-studien var felaktiga och vilseledande.
- CHMP fann att ADVOCATE-studien genomförts i strid med principerna om god klinisk sed. Till följd av denna överträdelse kan inte studiens resultat åberopas för att påvisa effekt. Dessutom anses de extra tillgängliga uppgifterna efter godkännandet för försäljning inte vara tillräckliga för att tillhandahålla bekräftande belägg som ursprungligen hade tillhandahållits i den enda pivotala studien (ADVOCATE) för att påvisa den kliniska nyttan av Tavneos vid dess godkända indikation.
- CHMP noterade också Tavneos kända säkerhetsprofil, särskilt de allvarliga leverriskerna. Dessa risker uppvägs inte längre av en fastställd nytta.
- Dessutom kunde CHMP inte identifiera något genomförbart villkor som skulle kunna uppfyllas för att påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för Tavneos.

Kommittén anser därför att nytta-riskförhållandet för Tavneos inte är gynnsamt och att uppgifterna till stöd för godkännandet för försäljning enligt artikel 8 i direktiv 2001/83/EG är felaktiga.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför kommittén att godkännandet för försäljning av Tavneos återkallas.