

Anexo
Conclusiones científicas

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

Tavneos (avacopán) es un medicamento autorizado por el procedimiento centralizado, al que se concedió una autorización de comercialización en la Unión Europea (UE) el 11 de enero de 2022 sobre la base de una solicitud presentada de conformidad con el artículo 8, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE. Tavneos, en combinación con una pauta de rituximab o ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitis (GPA) o poliangéitis microscópica (PAM) graves y activas.

La solicitud de autorización de comercialización (MAA) para Tavneos presentada por el solicitante, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, incluía un estudio clínico de fas 3 (ADVOCATE, también conocido como estudio CL010_168) y dos estudios clínicos de fase 2 de apoyo (CL002_168 y CL003_168). El estudio ADVOCATE (promotor: ChemoCentryx) se consideró el estudio pivotal para la evaluación de la eficacia clínica de Tavneos en su indicación terapéutica.

En enero de 2026, la EMA tuvo conocimiento de nueva información que planteaba dudas sobre la integridad de los datos del estudio ADVOCATE. La nueva información se refería específicamente a la gestión por parte del promotor de la base de datos del estudio ADVOCATE. Esto planteó serias dudas sobre si se habían producido modificaciones en los datos del estudio, si tales acciones (de haberlas) eran coherentes con el protocolo y el plan de análisis estadístico preespecificados para el estudio, y si esta nueva información podría afectar a la fiabilidad del estudio ADVOCATE y a la evaluación de los resultados, realizada previamente sobre la base de la información de que disponía la EMA en el momento de la concesión de una autorización de comercialización para Tavneos por parte de la CE.

Por consiguiente, el 29 de enero de 2026, la CE activó un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y solicitó al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que evaluara el impacto de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de Tavneos y que emitiera un dictamen sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la correspondiente autorización de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica

La evaluación de los datos facilitados en el contexto del procedimiento de arbitraje conforme al artículo 20 ha puesto de manifiesto infracciones graves de los principios de buenas prácticas clínicas en el tratamiento de los datos de las variables principales del estudio clínico pivotal ADVOCATE.

El personal del promotor revisó los datos de eficacia desenmascarados tras un cierre inicial de la base de datos (5 de noviembre de 2019) y detectó que no se había demostrado la superioridad en la semana 52. Posteriormente, se repitió la validación de 9 pacientes basándose en los resultados del tratamiento, tras lo cual se volvió a realizar el análisis principal, lo que dio lugar a un cambio de un resultado no significativo a un resultado estadísticamente significativo en cuanto a la superioridad en la semana 52. El promotor no reveló el análisis original ni las modificaciones de los datos posteriores al desenmascaramiento en los procedimientos iniciales de la MAA ni en los posteriores a la autorización. Por el contrario, en el informe del estudio clínico se indicaba específicamente que se había seguido el proceso de desenmascaramiento descrito en el protocolo. Aunque el titular de la autorización de comercialización (TAC) ha justificado la nueva validación aduciendo errores en la validación inicial, la revisión de los datos a nivel del paciente y las normas de validación y definiciones de las variables no respaldan esta afirmación. Además, el tratamiento de los datos, tal como se ha descrito, no es conforme con los principios de buenas prácticas clínicas (BPC) (por ejemplo, directriz E6 de buenas prácticas clínicas y directriz E9 de principios estadísticos para ensayos clínicos del ICH). Las repercusiones de este incumplimiento no se pueden aislar a una determinada parte de los datos. En conjunto, estos problemas llevan a la conclusión de que el estudio en su totalidad no puede considerarse conforme con las normas de BPC ni fiable.

El estudio ADVOCATE fue el único estudio pivotal que respaldó la aprobación inicial de Tavneos. En este estudio, según el informe del estudio clínico presentado como parte de la MAA, se demostró la no inferioridad en cuanto a la remisión en la semana 26, mientras que la superioridad con respecto al comparador se documentó en la semana 52 en cuanto a la remisión sostenida. En el momento de la aprobación de la autorización de comercialización, se consideró que la interpretación de no inferioridad en cuanto a la remisión en la semana 26 era complicada, ya que ambos grupos recibieron un tratamiento de inducción adicional con inmunosupresores. Por lo tanto, un factor decisivo importante a favor de la relación riesgo/beneficio favorable en el momento de la concesión de la autorización de comercialización para Tavneos se basó en la superioridad en cuanto a la variable principal de eficacia en la semana 52. Por las razones explicadas anteriormente, ahora está claro que nunca se demostró la superioridad en la semana 52. Por tanto, los datos presentados como parte de la solicitud de autorización de comercialización para este medicamento, que constituyeron la base de la evaluación original de la relación riesgo/beneficio en ese momento, eran incorrectos y engañosos en este sentido.

El TAC ha afirmado que los datos en el momento del cierre inicial de la base de datos son conformes con las BPC y que son fiables para demostrar una relación riesgo/beneficio favorable. Sin embargo, estos datos no pueden utilizarse para respaldar la eficacia, ya que el estudio no es conforme con las BPC, como se ha descrito anteriormente. Además, incluso si los resultados basados en el cierre inicial de la base de datos del 5 de noviembre de 2019 se considerasen fiables, como afirma el TAC, el principal resultado de eficacia sería la no inferioridad del avacopán (administrado hasta las 52 semanas) con respecto al comparador (placebo junto con un ciclo inicial de prednisona de 20 semanas), en las semanas 26 y 52. Además, las variables secundarias del estudio ADVOCATE, como el índice de toxicidad de glucocorticoides (ITG), no se controlaron por multiplicidad y se ven afectados por las mismas limitaciones de diseño y fiabilidad del estudio que se aplican a las variables principales.

Las pruebas adicionales posteriores a la comercialización relativas a la eficacia del avacopán, incluido el estudio observacional de seguridad posterior a la comercialización AVACOSTAR, no son convincentes, ya que demuestran un beneficio clínicamente significativo limitado o inexistente, y se ven aún más limitadas por las restricciones metodológicas inherentes a los estudios observacionales. Aunque algunos estudios pueden sugerir un posible efecto ahorrador de glucocorticoides del avacopán, estos resultados están sujetos a limitaciones significativas en el diseño del estudio y carecen de la robustez necesaria para respaldar la eficacia de Tavneos. En general, estas pruebas no pueden sustituir a las pruebas de un estudio de fase 3 correctamente diseñado y conforme a las BPC.

En cuanto al perfil de seguridad del avacopán, se han notificado varios casos mortales de lesión hepática inducida por fármacos o síndrome de conducto biliar faltante después de la autorización de comercialización inicial, y los últimos 3 procedimientos de evaluación única del informe periódico de seguridad actualizado (PSUSA) dieron lugar a actualizaciones de la información sobre el producto en consecuencia, para minimizar el riesgo grave de lesión hepática. En particular, en el último PSUSA, la información de seguridad emergente relacionada con este riesgo llevó a la recomendación de introducir consejos de vigilancia más estrictos durante los primeros 3 meses de tratamiento.

En conjunto, teniendo en cuenta que el estudio pivotal en el que se fundamenta la autorización de comercialización no se considera fiable debido al grave incumplimiento de las BP, se concluye que ya no queda demostrado que los beneficios superen a los riesgos de Tavneos, en particular a los riesgos hepáticos graves.

El CHMP reconoce que Tavneos está indicado como tratamiento complementario de una enfermedad rara grave asociada a una elevada morbilidad. También se reconoce que las opciones terapéuticas son limitadas. No obstante, el avacopán no sustituye al tratamiento de base establecido, es decir, el rituximab o la ciclofosfamida en combinación con glucocorticoides. Por lo tanto, en ausencia

del avacopán, sigue habiendo opciones de tratamiento eficaces disponibles para la GPA y la PAM. Esto contextualiza el papel terapéutico del avacopán como estrategia de optimización más que como tratamiento indispensable.

Aunque se reconoce que el TAC ha indicado la posibilidad de realizar un nuevo estudio de eficacia posterior a la autorización con el fin de proporcionar datos sobre la eficacia de Tavneos en el futuro, esto no influye en la presente conclusión, que se basa en los datos disponibles en la actualidad.

Por último, cabe señalar que la validez de la autorización de comercialización de Tavneos finaliza en enero de 2027 y que la autorización de comercialización vencerá si no se renueva, lo que requeriría la demostración de una relación riesgo/beneficio favorable. El TAC no tiene ningún estudio clínico alternativo en curso o previsto con un diseño adecuado para sustituir al estudio ADVOCATE y demostrar una relación riesgo/beneficio favorable en una población de pacientes definida, antes del vencimiento de la autorización de comercialización (según lo exigido en la Directriz sobre la tramitación de renovaciones en el procedimiento centralizado, EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Por lo tanto, el CHMP no pudo identificar ninguna condición que pudiera cumplirse para demostrar una relación riesgo/beneficio favorable de Tavneos.

En general, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de Tavneos es negativa y que los datos que respaldan la autorización de comercialización son incorrectos. Por tanto, se recomienda la revocación de la autorización de comercialización.

Dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El CHMP evaluó el procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para Tavneos.
- El CHMP revisó la totalidad de los datos disponibles facilitados por el titular de la autorización de comercialización por escrito y en una explicación oral, incluida la nueva información relativa al tratamiento de los datos del estudio ADVOCATE, el estudio pivotal que respaldó la solicitud inicial de autorización de comercialización de Tavneos. Además, el CHMP tuvo en cuenta las opiniones de los representantes de los pacientes y los representantes de los profesionales sanitarios presentadas durante la explicación oral, así como las intervenciones por escrito recibidas de terceros.
- El CHMP señaló que los datos del estudio ADVOCATE facilitados en el momento de la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización eran incorrectos y engañosos.
- El CHMP concluyó que el estudio ADVOCATE se había realizado infringiendo los principios de buenas prácticas clínicas. Como consecuencia de este incumplimiento, no se puede confiar en los resultados del estudio para demostrar la eficacia. Además, los datos adicionales posteriores a la autorización de comercialización disponibles no se consideran suficientes para proporcionar pruebas confirmatorias de las facilitadas inicialmente por el único estudio pivotal (ADVOCATE) para demostrar el beneficio clínico de Tavneos en su indicación autorizada.
- El CHMP también tuvo en cuenta el perfil de seguridad conocido de Tavneos, en particular los riesgos hepáticos graves. Estos riesgos ya no se ven compensados por un beneficio establecido.
- Además, el CHMP no pudo identificar ninguna condición viable que pudiera cumplirse para demostrar una relación riesgo/beneficio favorable de Tavneos.

En consecuencia, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Tavneos no es favorable y que la información que respalda la autorización de comercialización conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE es incorrecta.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el Comité recomienda la revocación de la autorización de comercialización de Tavneos.

Medicamento con autorización anulada