

Annexe
Conclusions scientifiques

Ce médicament n'est plus autorisé

Conclusions scientifiques

Tavneos (avacopan) est un médicament autorisé selon la procédure centralisée. Il avait obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne (UE) le 11 janvier 2022, à la suite d'une demande introduite conformément à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE. Tavneos, en association avec un traitement à base de rituximab ou de cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) sévère et active ou de polyangéite microscopique (PAM).

La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Tavneos, introduite par le demandeur, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, comprenait une étude clinique de phase III (ADVOCATE, également appelée Étude CL010_168) ainsi que deux études cliniques de phase II à l'appui (CL002_168 et CL003_168). L'étude ADVOCATE (promoteur: ChemoCentryx) était considérée comme l'étude pivot pour l'évaluation de l'efficacité clinique de Tavneos dans son indication thérapeutique.

En janvier 2026, l'EMA a pris connaissance de nouvelles informations qui ont soulevé des questions quant à l'intégrité des données de l'étude ADVOCATE. Ces informations concernaient plus précisément le traitement de la base de données de l'étude ADVOCATE par le promoteur. Elles ont fait naître de sérieuses interrogations quant à l'éventuelle modification des données de l'étude, à la conformité de ces dernières (le cas échéant) avec le protocole et le plan d'analyse statistique préalablement définis pour ladite étude, et leur incidence potentielle sur la fiabilité de l'étude ADVOCATE et sur l'évaluation de ses résultats. Cette évaluation avait été réalisée sur la base des informations dont disposait l'EMA au moment où la Commission européenne a accordé l'autorisation de mise sur le marché de Tavneos.

Le 29 janvier 2026, la Commission européenne a donc engagé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé au comité des médicaments à usage humain (CHMP) d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque de Tavneos, et de donner son avis quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché concernée.

Résumé général de l'évaluation scientifique

L'examen des données fournies dans le cadre de la procédure de signalement au titre de l'article 20 a révélé de graves violations des principes de bonnes pratiques cliniques dans le traitement des données relatives au critère d'évaluation principal de l'étude clinique pivot ADVOCATE.

Après un premier gel de la base de données, intervenu le 5 novembre 2019, l'équipe du promoteur a examiné les données d'efficacité non aveugles et a constaté que la supériorité à la semaine 52 n'avait pas été démontrée. Par la suite, les dossiers de neuf patients ont fait l'objet d'une nouvelle adjudication, alors que les résultats des traitements étaient connus; l'analyse principale a ensuite été répétée, ce qui a transformé un résultat initialement non significatif en un résultat statistiquement significatif en faveur de la supériorité à la semaine 52. Le promoteur n'a pas communiqué l'analyse initiale ni les modifications apportées aux données après la levée de l'aveugle, ni dans la demande d'autorisation de mise sur le marché ni lors des procédures postautorisation. Au contraire, le rapport d'étude clinique indiquait expressément que la procédure de levée de l'aveugle prévue par le protocole avait été respectée. Bien que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ait justifié la nouvelle adjudication par l'existence d'erreurs dans l'adjudication initiale, l'examen des données individuelles des patients ainsi que les règles d'adjudication et les définitions des critères d'évaluation n'étaient pas cette affirmation. En outre, le traitement des données, tel que décrit, ne respecte pas les principes de bonnes pratiques cliniques (notamment les principes de bonnes pratiques cliniques de l'ICH E6 et les principes statistiques pour les essais cliniques de l'ICH E9). Les conséquences de cette violation ne peuvent être limitées à une partie spécifique des données. Pris dans leur ensemble, ces éléments

conduisent à la conclusion que l'étude ne respecte pas les bonnes pratiques cliniques et qu'elle ne peut donc être jugée fiable.

L'étude ADVOCATE était l'unique étude pivot sur laquelle reposait l'autorisation initiale de Tavneos. Selon le rapport d'étude clinique soumis dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, l'étude avait démontré la non-infériorité du taux de rémission à la semaine 26, ainsi que sa supériorité par rapport au comparateur pour le critère de rémission soutenue à la semaine 52. Au moment de l'octroi de l'AMM, il avait été estimé que, pour une rémission à la semaine 26, l'interprétation du résultat de non-infériorité était compliquée, étant donné que les deux bras recevaient un traitement immunosuppresseur d'induction supplémentaire. Par conséquent, la supériorité pour le critère d'efficacité principal à la semaine 52 a constitué un facteur déterminant important de la conclusion selon laquelle le rapport bénéfice/risque était positif au moment de l'octroi de l'AMM pour Tavneos. Pour les raisons exposées ci-dessus, il est désormais établi que la supériorité à la semaine 52 n'a jamais été démontrée. Les données présentées dans le cadre de l'AMM de ce médicament, qui ont servi de base à l'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque, étaient donc inexactes et trompeuses à cet égard.

Le titulaire de l'AMM a fait valoir que les données disponibles au moment du premier gel de la base de données étaient conformes aux bonnes pratiques cliniques et qu'elles suffisaient à démontrer un rapport bénéfice/risque positif. Toutefois, ces données ne peuvent être retenues pour étayer l'efficacité du médicament, dès lors que l'étude ne respecte pas les bonnes pratiques cliniques, comme expliqué précédemment. Par ailleurs, même si les résultats issus du premier gel de la base de données intervenu le 5 novembre 2019 devaient être tenus pour fiables, comme le soutient le titulaire de l'AMM, le principal résultat en matière d'efficacité se limiterait à démontrer la non-infériorité de l'avacopan (administré pendant une durée pouvant aller jusqu'à 52 semaines) par rapport au comparateur (placebo associé à un traitement initial de 20 semaines par prednisone), aux semaines 26 et 52. En outre, les critères d'évaluation secondaires de l'étude ADVOCATE, notamment l'indice de toxicité des glucocorticoïdes, n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour les comparaisons multiples et sont entachés des mêmes limites méthodologiques et des mêmes problèmes de fiabilité que les critères d'évaluation principaux.

Les données complémentaires recueillies après la mise sur le marché concernant l'efficacité de l'avacopan, y compris celles issues de l'étude observationnelle de sécurité postautorisation AVACOSTAR, ne sont pas convaincantes. Elles mettent en évidence un bénéfice clinique limité, voire inexistant, et leur interprétation se heurte en outre aux limites méthodologiques inhérentes aux études observationnelles. Bien que certaines études puissent suggérer un possible effet d'épargne en glucocorticoïdes avec l'avacopan, ces résultats présentent d'importantes limites méthodologiques et ne possèdent pas la robustesse nécessaire pour étayer l'efficacité de Tavneos. Dans l'ensemble, ces données ne sauraient remplacer les résultats issus d'une étude de phase III correctement conçue et conduite dans le respect des bonnes pratiques cliniques.

S'agissant du profil de sécurité de l'avacopan, plusieurs cas mortels d'atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse et/ou de syndrome des voies biliaires évanescents ont été signalés depuis l'octroi de l'AMM. Les trois dernières procédures d'évaluation unique des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) ont ainsi conduit à des modifications des informations sur le produit, afin de réduire au minimum le risque grave d'atteinte hépatique. En particulier, lors de la dernière évaluation unique du PSUR, les nouvelles informations de pharmacovigilance relatives à ce risque ont conduit à recommander une surveillance plus étroite durant les trois premiers mois de traitement.

Au vu de l'ensemble des éléments disponibles, et étant donné que l'étude pivot sur laquelle repose l'autorisation de mise sur le marché est considérée comme non fiable en raison de la violation grave des bonnes pratiques cliniques, il est conclu qu'il n'est désormais plus démontré que les bénéfices de Tavneos l'emportent sur ses risques, en particulier sur les risques hépatiques graves.

Le CHMP reconnaît que Tavneos est indiqué en tant que traitement adjuvant d'une maladie rare grave, associée à une morbidité et une mortalité élevées. Il est également reconnu que les solutions thérapeutiques disponibles sont limitées. Néanmoins, l'avacopan ne remplace pas le traitement de référence établi, à savoir le rituximab ou le cyclophosphamide en association avec des glucocorticoïdes. Par conséquent, en l'absence d'avacopan, des traitements efficaces restent disponibles pour la GPA et la PAM. Dans ce contexte, l'avacopan apparaît comme un traitement destiné à optimiser la prise en charge plutôt que comme traitement indispensable.

S'il est admis que le titulaire de l'AMM a évoqué la possibilité de mener une nouvelle étude d'efficacité postautorisation, afin d'apporter, à l'avenir, de nouvelles données sur l'efficacité de Tavneos, cela n'a aucune incidence sur la présente conclusion, qui est fondée sur les données actuellement disponibles.

Enfin, il convient de noter que l'autorisation de mise sur le marché de Tavneos arrive à échéance en janvier 2027 et qu'elle expirera si elle n'est pas renouvelée, ce renouvellement étant subordonné à la démonstration d'un rapport bénéfice/risque positif. Le titulaire de l'AMM n'a pas d'étude clinique alternative en cours ou prévue qui soit correcte du point de vue méthodologique pour remplacer l'étude ADVOCATE afin de démontrer un rapport bénéfice/risque positif dans une population de patients définie, avant l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché (conformément aux «Lignes directrices relatives au traitement des renouvellements dans la procédure centralisée», EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Le CHMP n'a donc pu déterminer aucune condition qui pourrait être remplie pour démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour Tavneos.

Dans l'ensemble, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque de Tavneos est négatif et que les éléments sur lesquels repose l'autorisation de mise sur le marché sont erronés. Par conséquent, il est recommandé de retirer cette autorisation.

Avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le CHMP a examiné la procédure engagée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Tavneos.
- Le CHMP a analysé l'ensemble des données disponibles fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, tant par écrit que lors d'une explication orale, y compris les nouvelles informations relatives au traitement des données de l'étude ADVOCATE, l'étude pivot sur laquelle repose la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché pour Tavneos. En outre, le CHMP a pris en considération les observations présentées lors de cette explication par les représentants des patients et des professionnels de la santé, ainsi que les interventions écrites reçues de tiers.
- Le CHMP a relevé que les données fournies au moment de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'étude ADVOCATE étaient inexactes et trompeuses.
- Le CHMP a conclu que l'étude ADVOCATE avait été conduite en violation des principes de bonnes pratiques cliniques. En conséquence, les résultats de l'étude ne peuvent être considérés comme une preuve fiable de l'efficacité du médicament. En outre, les données supplémentaires recueillies après l'autorisation de mise sur le marché ne sont pas jugées suffisantes pour confirmer le bénéfice clinique de Tavneos dans son indication autorisée, bénéfice qui reposait initialement sur la seule étude pivot (ADVOCATE).

- Le CHMP a également pris note du profil de sécurité connu de Tavneos, en particulier des risques d'atteintes hépatiques graves. Ces risques ne sont plus contrebalancés par un bénéfice démontré.
- En outre, le CHMP n'a pu déterminer aucune condition réalisable qui pourrait être remplie pour démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour Tavneos.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de Tavneos n'est pas favorable et que les éléments sur lesquels reposait l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 8 de la directive 2001/83/CE sont erronés.

Aussi, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité recommande le retrait de l'autorisation de mise sur le marché pour Tavneos.

Ce médicament n'est plus autorisé