

Allegato
Conclusioni scientifiche

Medicinale non più autorizzato

Conclusioni scientifiche

Tavneos (avacopan) è un medicinale autorizzato mediante procedura centralizzata, che ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida nell'Unione europea (UE) l'11 gennaio 2022 sulla base di una domanda ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE. Tavneos, in associazione con un regime a base di rituximab o ciclofosfamide, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da granulomatosi con poliangioite (GPA) o poliangioite microscopica (MPA) in fase attiva e severa.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Tavneos presentata dal richiedente, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, comprendeva uno studio clinico di fase 3 (ADVOCATE, noto anche come Studio CL010_168) e due studi clinici di supporto di fase 2 (CL002_168 e CL003_168). Lo studio ADVOCATE (sponsor: ChemoCentryx) è stato considerato lo studio cardine per la valutazione dell'efficacia clinica di Tavneos nella sua indicazione terapeutica.

Nel gennaio 2026 l'EMA è venuta a conoscenza di nuove informazioni che hanno sollevato interrogativi in merito all'integrità dei dati dello studio ADVOCATE. Le nuove informazioni riguardavano in particolare la gestione, da parte dello sponsor, della banca dati dello studio ADVOCATE. Ciò ha sollevato seri dubbi sul fatto che fossero state apportate modifiche ai dati dello studio, che tali azioni (se del caso) fossero coerenti con il protocollo e il piano di analisi statistica predefiniti per lo studio, e che queste nuove informazioni potessero potenzialmente incidere sull'affidabilità dello studio ADVOCATE e sulla valutazione dei risultati, precedentemente condotta sulla base delle informazioni a disposizione dell'EMA al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Tavneos da parte della Commissione europea.

Il 29 gennaio 2026 la Commissione europea ha pertanto avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 e ha chiesto al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di valutare l'impatto dei timori di cui sopra sul rapporto rischi/benefici di Tavneos, nonché di formulare un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio pertinente.

Riassunto generale della valutazione scientifica

L'esame dei dati forniti nel contesto della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 20 ha rivelato gravi violazioni dei principi di buona pratica clinica nella gestione dei dati degli endpoint primari dello studio clinico cardine ADVOCATE.

Il personale dello sponsor ha esaminato i dati sull'efficacia non in cieco dopo una prima chiusura della banca dati (5 novembre 2019) e ha rilevato che la superiorità alla settimana 52 non era stata dimostrata. In seguito, 9 pazienti sono stati rivalutati sulla base delle conoscenze relative ai risultati del trattamento, dopo di che l'analisi primaria è stata rielaborata con il conseguente cambiamento da un risultato non significativo a un risultato statisticamente significativo per la superiorità alla settimana 52. Lo sponsor non ha comunicato l'analisi originaria e le modifiche successive allo smascheramento dei dati nella autorizzazione all'immissione in commercio iniziale o nelle procedure successive all'autorizzazione. Al contrario, la relazione sullo studio clinico afferma specificamente che è stato seguito il processo di smascheramento descritto nel protocollo. Sebbene il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia giustificato tale rivalutazione sulla base di errori nella valutazione iniziale, la revisione dei dati a livello di paziente e delle norme relative alla valutazione delle definizioni degli endpoint non corrobora questa affermazione. Inoltre, il trattamento dei dati, come descritto, non è conforme ai principi di buona pratica clinica (GCP) (ad esempio, le linee guida ICH E6 sulla buona pratica clinica e ICH E9 sui principi statistici per le sperimentazioni cliniche). L'impatto di questa violazione non può essere limitato a una determinata parte dei dati. Considerati nel

loro insieme, questi problemi portano alla conclusione che lo studio nel suo complesso non possa essere considerato conforme alla GCP e affidabile.

Lo studio ADVOCATE è stato l'unico studio cardine a sostegno dell'approvazione iniziale di Tavneos. In questo studio, secondo la relazione sullo studio clinico presentata nell'ambito della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, la non inferiorità è stata dimostrata per la remissione alla settimana 26, mentre la superiorità rispetto al confronto è stata documentata per la remissione prolungata alla settimana 52. Al momento dell'approvazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, si è ritenuto che per la remissione alla settimana 26 l'interpretazione della non inferiorità fosse complicata in quanto entrambi i bracci avevano ricevuto un ulteriore trattamento immunosoppressivo di induzione. Pertanto, un importante fattore decisivo a favore della positività del rapporto rischi/benefici al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Tavneos si è basato sulla superiorità nell'endpoint primario di efficacia alla settimana 52. Per le ragioni sopra esposte, è ora chiaro che la superiorità alla settimana 52 non è mai stata dimostrata. I dati presentati nell'ambito della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per questo medicinale, che all'epoca hanno costituito la base della valutazione iniziale del rapporto rischi/benefici, erano pertanto errati e fuorvianti a tale riguardo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha affermato che i dati alla chiusura iniziale della banca dati sono conformi alla GCP e che possono essere utilizzati per dimostrare la positività del rapporto rischi/benefici. Tuttavia, tali dati non possono essere utilizzati a sostegno dell'efficacia, in quanto lo studio non è conforme alla GCP, come descritto in precedenza. Inoltre, anche se i risultati basati sulla chiusura iniziale della banca dati del 05 novembre 2019 dovessero essere considerati affidabili, come sostenuto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il principale risultato di efficacia sarebbe la non inferiorità di avacopan (somministrato fino a 52 settimane) rispetto al confronto (placebo insieme a un ciclo iniziale di prednisione di 20 settimane), alle settimane 26 e 52. Inoltre, gli endpoint secondari di ADVOCATE, come l'indice di tossicità dei glucocorticoidi (GC), non sono stati controllati per la molteplicità e sono interessati dagli stessi limiti del disegno dello studio e dell'affidabilità che si applicano agli endpoint primari.

Ulteriori evidenze post-immissione in commercio relative all'efficacia di avacopan, compreso lo studio osservazionale di sicurezza post-immissione in commercio AVACOSTAR, non sono convincenti in quanto dimostrano benefici limitati o nulli dal punto di vista clinico e sono ulteriormente limitati dai limiti metodologici inerenti agli studi osservazionali. Sebbene alcuni studi possano suggerire un potenziale effetto di risparmio («sparing-effect») dei GC da parte di avacopan, questi risultati sono soggetti a limitazioni significative in termini di disegno dello studio e mancanza della solidità necessaria per sostenere l'efficacia di Tavneos. Nel complesso, queste evidenze non possono sostituire quelle provenienti da uno studio di fase 3 adeguatamente progettato e conforme alla GCP.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza di avacopan, dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale sono stati segnalati diversi casi mortali di danno epatico indotto da farmaco e/o di sindrome del dotto biliare evanescente e le ultime tre procedure di valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUSA) hanno portato ad aggiornamenti conseguenti delle informazioni sul prodotto, al fine di ridurre al minimo il grave rischio di danno epatico. In particolare, nell'ultima PSUSA, le informazioni emergenti in materia di sicurezza relative a questo rischio hanno portato alla raccomandazione di introdurre consigli di monitoraggio più rigorosi durante i primi 3 mesi di trattamento.

Nel complesso, considerando che lo studio cardine a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio è considerato non affidabile a causa della grave violazione della GCP, si conclude che non è più dimostrato che i benefici di Tavneos superino i rischi, in particolare i gravi rischi epatici.

Il CHMP riconosce che Tavneos è indicato come trattamento aggiuntivo di una malattia rara grave associata a elevata morbilità e mortalità. Riconosce inoltre che le opzioni terapeutiche sono limitate. Tuttavia, avacopan non sostituisce la terapia basale consolidata, vale a dire rituximab o ciclofosfamide in combinazione con GC. Pertanto, in assenza di avacopan, restano disponibili opzioni terapeutiche efficaci per GPA e MPA. Ciò contestualizza il ruolo terapeutico di avacopan come strategia di ottimizzazione piuttosto che come trattamento indispensabile.

Sebbene sia riconosciuto che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia indicato la possibilità di condurre un nuovo studio sull'efficacia post-autorizzazione allo scopo di fornire dati sull'efficacia di Tavneos in futuro, ciò non ha alcuna incidenza sulla presente conclusione, che si basa sui dati attualmente disponibili.

Infine, si osserva che la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Tavneos termina nel gennaio 2027 e che l'autorizzazione all'immissione in commercio scadrà in caso di mancato rinnovo, rinnovo che richiederebbe la dimostrazione di un rapporto rischi/benefici positivo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non dispone di uno studio clinico alternativo in corso o pianificato, adeguatamente concepito per sostituire lo studio ADVOCATE e dimostrare un rapporto rischi/benefici positivo in una determinata popolazione di pazienti prima della scadenza dell'autorizzazione all'immissione in commercio (come richiesto dalle "Linee guida riguardanti le questioni relative al trattamento dei rinnovi nell'ambito della procedura centralizzata", EMEA/CHMP/2990/00 Rev.4). Pertanto, il CHMP non ha potuto individuare alcuna condizione che potesse essere soddisfatta per dimostrare un rapporto rischi/benefici positivo per Tavneos.

Nel complesso, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di Tavneos sia negativo e che le informazioni a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio siano inesatte. Pertanto, raccomanda la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Parere del CHMP

Considerando che:

- il CHMP ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Tavneos;
- il CHMP ha esaminato la totalità dei dati disponibili forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e in una spiegazione orale, comprese le nuove informazioni relative alla gestione dei dati dello studio ADVOCATE, lo studio cardine a sostegno della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio per Tavneos. Inoltre, il CHMP ha preso in considerazione i pareri dei rappresentanti dei pazienti e degli operatori sanitari presentati durante la spiegazione orale, nonché gli interventi scritti ricevuti da terzi;
- il CHMP ha osservato che i dati forniti al momento della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per lo studio ADVOCATE erano inesatti e fuorvianti;
- il CHMP ha concluso che lo studio ADVOCATE è stato condotto in violazione dei principi di buona pratica clinica. A causa di tale violazione, i risultati dello studio non possono essere utilizzati per dimostrare l'efficacia. Inoltre, i dati aggiuntivi disponibili dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio non sono considerati sufficienti per fornire evidenze di conferma a quanto inizialmente indicato dall'unico studio cardine (ADVOCATE) per dimostrare il beneficio clinico di Tavneos nell'indicazione autorizzata;
- il CHMP ha inoltre preso atto del profilo di sicurezza noto di Tavneos, in particolare dei gravi rischi epatici. Tali rischi non sono più controbilanciati da un beneficio accertato;

- inoltre, il CHMP non ha potuto individuare alcuna condizione fattibile che potesse essere soddisfatta per dimostrare un rapporto rischi/benefici positivo per Tavneos.

Il comitato ritiene pertanto che il rapporto rischi/benefici di Tavneos non sia favorevole e che le informazioni a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 8 della direttiva 2001/83/CE non siano corrette.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato raccomanda la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Tavneos.

Medicinale non più autorizzato