

Anexo
Conclusões científicas

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

Tavneos (avacopan) é um medicamento autorizado por procedimento centralizado, ao qual foi concedida uma autorização de introdução no mercado na União Europeia (UE) em 11 de janeiro de 2022, com base num pedido apresentado nos termos do artigo 8.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE. Tavneos, em associação com um regime terapêutico à base de rituximab ou de ciclofosfamida, está indicado para o tratamento de doentes adultos com granulomatose com poliangéite (GPA) ou poliangéite microscópica (MPA) nas suas formas graves e ativas.

O pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) de Tavneos, apresentado pelo requerente, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, incluiu um estudo clínico de fase III (ADVOCATE, também designado Estudo CL010_168) e dois estudos clínicos de fase II de suporte (CL002_168 e CL003_168). O estudo ADVOCATE (promotor: ChemoCentryx) foi considerado o estudo principal para a avaliação da eficácia clínica de Tavneos na sua indicação terapêutica.

Em janeiro de 2026, a EMA tomou conhecimento de novas informações que suscitaram questões relativas à integridade dos dados do estudo ADVOCATE. As novas informações diziam especificamente respeito ao tratamento, pelo promotor, da base de dados do estudo ADVOCATE. Esta situação suscitou sérias questões quanto à eventual ocorrência de alterações aos dados do estudo, quanto à conformidade dessas ações, caso tenham ocorrido, com o protocolo e o plano de análise estatística pré-especificados para o estudo, e quanto ao possível impacto desta nova informação na fiabilidade do estudo ADVOCATE e na avaliação dos resultados, anteriormente realizada com base na informação disponível para a EMA no momento da concessão da autorização de introdução no mercado de Tavneos pela CE.

Por conseguinte, em 29 de janeiro de 2026, a CE desencadeou um procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e solicitou ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) que avaliasse o impacto das preocupações acima referidas na relação benefício-risco de Tavneos e emitisse o seu parecer sobre a manutenção, alteração, suspensão ou revogação da respetiva autorização de introdução no mercado.

Resumo da avaliação científica

A revisão dos dados fornecidos no contexto do procedimento nos termos do artigo 20.º revelou violações graves dos princípios das boas práticas clínicas no tratamento dos dados relativos ao critério de avaliação primário do estudo clínico principal ADVOCATE.

O pessoal do promotor analisou dados de eficácia desocultados após um bloqueio inicial da base de dados (5 de novembro de 2019) e detetou que a superioridade na semana 52 não tinha sido demonstrada. Posteriormente, 9 doentes foram reavaliados com base no conhecimento dos resultados do tratamento, após o que a análise primária foi novamente realizada, resultando numa alteração de um resultado não significativo para um resultado estatisticamente significativo quanto à superioridade na semana 52. O promotor não divulgou a análise original nem as alterações aos dados efetuadas após a desocultação no pedido inicial de autorização de introdução no mercado nem nos procedimentos pós-autorização. Pelo contrário, o relatório do estudo clínico declarava expressamente que o processo de desocultação descrito no protocolo tinha sido seguido. Embora o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) tenha justificado a readjudicação com base em erros na adjudicação inicial, a revisão dos dados ao nível dos doentes, bem como das regras de adjudicação e das definições dos critérios de avaliação, não corrobora essa afirmação. Além disso, o tratamento dos dados, tal como descrito, não está em conformidade com os princípios das boas práticas clínicas (BPC) (por exemplo, a ICH E6 – Good Clinical Practice e a ICH E9 – Statistical Principles for Clinical Trials). O impacto desta violação não pode ser circunscrito a uma parte específica dos dados. Consideradas em conjunto, estas

questões conduzem à conclusão de que o estudo, no seu todo, não pode ser considerado conforme com as BPC nem fiável.

O estudo ADVOCATE constituiu o único estudo principal que sustentou a aprovação inicial de Tavneos. Neste estudo, de acordo com o relatório do estudo clínico apresentado no âmbito do pedido de AIM, foi demonstrada a não inferioridade relativamente à remissão na semana 26, enquanto a superioridade face ao comparador foi documentada na semana 52 relativamente à remissão sustentada. No momento da aprovação da autorização de introdução no mercado, considerou-se que, relativamente à remissão na semana 26, a interpretação da não inferioridade era complexa, uma vez que ambos os braços receberam tratamento de indução imunossupressor adicional. Por conseguinte, um fator decisivo importante a favor da relação benefício-risco positiva no momento da concessão da AIM de Tavneos baseou-se na superioridade no critério de avaliação primário de eficácia na semana 52. Pelos motivos acima explicados, é agora claro que a superioridade na semana 52 nunca foi demonstrada. Por conseguinte, os dados apresentados no âmbito do pedido de autorização de introdução no mercado deste medicamento, que constituíram a base da avaliação inicial da relação benefício-risco realizada nessa altura, eram, neste aspeto, incorretos e suscetíveis de induzir em erro.

O titular da AIM alegou que os dados obtidos aquando do bloqueio inicial da base de dados estão em conformidade com as boas práticas clínicas (BPC) e que podem servir de base para demonstrar uma relação benefício-risco positiva. No entanto, estes dados não podem ser utilizados para sustentar a eficácia, uma vez que o estudo não está em conformidade com as BPC, conforme descrito acima. Além disso, mesmo que os resultados baseados no bloqueio inicial da base de dados de 5 de novembro de 2019 fossem considerados fiáveis, conforme alegado pelo titular da AIM, o principal resultado de eficácia seria a não inferioridade de avacopan (administrado até 52 semanas) em comparação com o comparador (placebo juntamente com um ciclo inicial de prednisona de 20 semanas), nas semanas 26 e 52. Além disso, os critérios de avaliação secundários do estudo ADVOCATE, como o índice de toxicidade dos glucocorticoides (GC), não foram controlados quanto à multiplicidade e são afetados pelas mesmas limitações de desenho do estudo e de fiabilidade aplicáveis aos critérios de avaliação primários.

Os dados adicionais obtidos após a introdução no mercado relativos à eficácia de avacopan, incluindo o estudo observacional de segurança pós-autorização AVACOSTAR, não são convincentes, demonstrando um benefício clínico limitado ou inexistente, sendo ainda condicionados pelas limitações metodológicas inerentes aos estudos observacionais. Embora alguns estudos possam sugerir um potencial efeito poupador de glucocorticoides (GC) de avacopan, estes resultados estão sujeitos a limitações importantes ao nível do desenho do estudo e carecem da robustez necessária para sustentar a eficácia de Tavneos. No seu conjunto, estes dados não podem substituir os dados provenientes de um estudo de fase III adequadamente desenhado e em conformidade com as boas práticas clínicas (BPC).

No que respeita ao perfil de segurança de avacopan, foram notificados vários casos fatais de lesão hepática induzida por medicamentos e/ou síndrome do desaparecimento dos ductos biliares após a AIM inicial, tendo os últimos três procedimentos de avaliação única dos relatórios periódicos de segurança (PSUSA) resultado em atualizações da informação do medicamento em conformidade, a fim de minimizar o risco grave de lesão hepática. Em particular, no último PSUSA, a informação emergente de segurança relacionada com este risco levou à recomendação de introduzir recomendações de monitorização mais rigorosas durante os primeiros 3 meses de tratamento.

Em suma, considerando que o estudo principal que sustentou a autorização de introdução no mercado é considerado não fiável devido à violação grave das BPC, conclui-se que deixou de estar demonstrado que os benefícios de Tavneos superam os seus riscos, em particular os riscos hepáticos graves.

O CHMP reconhece que Tavneos está indicado como tratamento adjuvante de uma doença rara grave associada a elevada morbilidade e mortalidade. Reconhece-se igualmente que as opções terapêuticas

são limitadas. No entanto, avacopan não substitui a terapêutica de base estabelecida, nomeadamente rituximab ou ciclofosfamida em associação com glucocorticoides (GC). Por conseguinte, na ausência de avacopan, continuam disponíveis opções terapêuticas eficazes para a GPA e a MPA. Isto contextualiza o papel terapêutico de avacopan como uma estratégia de otimização, e não como um tratamento indispensável.

Embora se reconheça que o titular da AIM indicou a possibilidade de realizar um novo estudo de eficácia pós-autorização com o objetivo de gerar dados sobre a eficácia de Tavneos no futuro, tal não tem qualquer incidência na presente conclusão, que se baseia nos dados atualmente disponíveis.

Por último, observa-se que a validade da autorização de introdução no mercado de Tavneos termina em janeiro de 2027 e que esta caducará caso não seja renovada, o que exigirá a demonstração de uma relação benefício-risco positiva. O titular da AIM não tem em curso nem planeado qualquer estudo clínico alternativo, adequadamente desenhado, que possa substituir o estudo ADVOCATE para demonstrar uma relação benefício-risco positiva numa população de doentes definida, antes do termo da validade da autorização de introdução no mercado, conforme exigido pela «Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure» (EMA/CHMP/2990/00 Rev. 4). Por conseguinte, o CHMP não conseguiu identificar qualquer condição que pudesse ser cumprida para demonstrar uma relação benefício-risco positiva de Tavneos.

Em conclusão, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Tavneos é negativa e que os elementos que fundamentam a autorização de introdução no mercado estão incorretos. Por conseguinte, recomenda-se a revogação da autorização de introdução no mercado.

Parecer do CHMP

Considerando que

- O CHMP teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativo a Tavneos.
- O CHMP reviu a totalidade dos dados disponíveis fornecidos por escrito e em explicação oral pelo titular da autorização de introdução no mercado, incluindo as novas informações relativas ao tratamento dos dados do estudo ADVOCATE, o estudo principal que sustentou o pedido inicial de autorização de introdução no mercado de Tavneos. Além disso, o CHMP teve em conta as opiniões dos representantes dos doentes e dos representantes dos profissionais de saúde apresentadas durante a explicação oral, bem como as intervenções escritas recebidas de terceiros.
- O CHMP observou que os dados fornecidos no momento da avaliação do pedido de autorização de introdução no mercado relativos ao estudo ADVOCATE eram incorretos e suscetíveis de induzir em erro.
- O CHMP concluiu que o estudo ADVOCATE foi conduzido em violação dos princípios das boas práticas clínicas (BPC). Em consequência dessa violação, os resultados do estudo não podem ser considerados fiáveis para demonstrar a eficácia. Além disso, os dados adicionais disponíveis após a autorização de introdução no mercado não são considerados suficientes para fornecer evidência confirmatória que tinha sido inicialmente proporcionada pelo único estudo principal (ADVOCATE), a fim de demonstrar o benefício clínico de Tavneos na sua indicação autorizada.
- O CHMP observou igualmente o perfil de segurança conhecido de Tavneos, em particular os riscos hepáticos graves. Estes riscos deixaram de ser compensados por um benefício demonstrado.

- Além disso, o CHMP não conseguiu identificar qualquer condição exequível que pudesse ser cumprida para demonstrar uma relação benefício-risco positiva de Tavneos.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Tavneos não é favorável e que os elementos que fundamentam a autorização de introdução no mercado, previstos no artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE, estão incorretos.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a revogação da autorização de introdução no mercado de Tavneos

Medicamento já não autorizado