



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Tavneos

Revoca dell'autorizzazione per la granulomatosi con poliangioite
e la poliangioite microscopica

Autore: Consiglia Riccardi

Revisore: Lucia Gozzo

Luglio 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha raccomandato la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Tavneos (avacopan) indicato, in associazione a rituximab o ciclofosfamide, per il trattamento di pazienti adulti affetti da granulomatosi con poliangioite (*granulomatosis with polyangiitis*, GPA) o poliangioite microscopica (*microscopic polyangiitis*, MPA) in fase attiva e severa.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Tavneos (avacopan) è un antagonista selettivo del recettore C5aR1 del complemento (noto anche come CD88) espresso principalmente sulle cellule del sistema immunitario. Il farmaco inibisce in modo competitivo il legame tra C5aR1 e l'anafilatossina C5a, una delle principali molecole effettrici della cascata del complemento, determinando così la riduzione degli effetti pro-infiammatori mediati da C5a. Questi includono: l'attivazione, la chemiotassi e l'aderenza dei neutrofili ai siti di infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, oltre che la retrazione delle cellule endoteliali con conseguente aumento della permeabilità vascolare. Nello specifico, quando C5a si lega al suo recettore, induce una marcata attivazione dei neutrofili, che contribuiscono al danno infiammatorio dei piccoli vasi sanguigni, caratteristico della GPA e della MPA. Pertanto, bloccando il recettore C5aR1, avacopan modula l'attività neutrofila e riduce l'infiammazione vascolare, contribuendo al miglioramento dei sintomi della malattia [1,2].

Tavneos era stato approvato, in associazione ad un regime a base di rituximab o ciclofosfamide, per il trattamento di pazienti adulti con granulomatosi con poliangioite (*granulomatosis with polyangiitis*, GPA) o poliangioite microscopica (*microscopic polyangiitis*, MPA) in fase attiva e severa

Descrizione delle patologie e delle alternative disponibili

La GPA e la MPA rappresentano le principali forme cliniche delle vasculiti associate agli autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (*anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA; *ANCA-associated vasculitis*, AAV), un gruppo di malattie infiammatorie sistemiche rare caratterizzate da vasculite necrotizzante dei piccoli vasi. Queste condizioni sono associate ad elevata morbilità e ad un rischio significativo di danno d'organo severo, in particolare a carico di reni, polmoni, vie respiratorie superiori, cute, occhi e nervi periferici. Dal punto di vista fisiopatologico, GPA e MPA sono sostenute dall'attivazione dei neutrofili mediata dagli ANCA, dall'attivazione della via alternativa del complemento e dall'afflusso di cellule infiammatorie, tra cui monociti e macrofagi, che contribuiscono a perpetuare l'infiammazione e il danno d'organo. In particolare, gli ANCA determinano una marcata attivazione dei neutrofili, con rilascio di mediatori citotossici e conseguente danno endoteliale. A questo processo si associa un ruolo cruciale del frammento C5a che amplifica l'attivazione neutrofila attraverso il recettore C5aR1, favorendo la progressione del danno vascolare [3-4]. Dal punto di vista della gestione farmacologica, GPA e MPA richiedono un approccio terapeutico integrato di immunosoppressione, tradizionalmente basato sulla combinazione di glucocorticoidi con ciclofosfamide, azatioprina e/o rituximab, impiegati rispettivamente nelle fasi di induzione e mantenimento della remissione.

Tuttavia, le più recenti raccomandazioni europee sottolineano l'importanza di ridurre l'esposizione ai glucocorticoidi e, in casi selezionati, di ricorrere a terapie mirate alla modulazione del complemento, in considerazione degli effetti avversi a breve e a lungo termine associati ai glucocorticoidi e del loro impatto sugli esiti clinici. In questo contesto si inseriva avacopan, utilizzato con l'intento di ridurre, se non eliminare, l'impiego dei glucocorticoidi [5].

Motivazioni a supporto della decisione

Tavneos ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento della GPA e della MPA nel 2022. A gennaio del 2026, il CHMP ha, tuttavia, avviato una revisione regolatoria del medicinale, a seguito di dubbi emersi sull'integrità dei dati dello studio principale a supporto della sua approvazione nell'Unione Europea (ADVOCATE). Il *trial* di fase III, che ha arruolato 331 pazienti affetti da GPA o MPA, ha confrontato avacopan con glucocorticoidi ad alto dosaggio, entrambi somministrati in aggiunta alla terapia standard (rituximab oppure un regime terapeutico a base di ciclofosfamide seguito da azatioprina). Sulla base dei risultati ottenuti, avacopan si è dimostrato almeno altrettanto efficace ai glucocorticoidi ad alto dosaggio nell'indurre la remissione della malattia e ha mostrato tassi di remissione a lungo termine superiori rispetto al trattamento di confronto. Successivamente sono emersi dubbi sulle modalità di gestione dei dati dello studio, che potrebbero aver influenzato la valutazione dell'efficacia del medicinale. Per questo motivo l'EMA ha ritenuto necessario verificare se tali nuove informazioni potessero aver inciso sul rapporto beneficio-rischio e, quindi, sul profilo di efficacia e sicurezza di avacopan [6-7]. Dopo aver esaminato l'insieme dei dati disponibili e le nuove informazioni relative alla gestione dei dati dello studio, il CHMP ha concluso che lo studio non è stato condotto secondo le norme di buona pratica clinica (*good clinical practice*, GCP) che garantiscono il corretto svolgimento delle sperimentazioni cliniche. Di conseguenza, i dati forniti al momento della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sono risultati errati e non idonei a dimostrare l'efficacia del medicinale. Inoltre, le evidenze cliniche raccolte nella fase *post-marketing* non sono state considerate sufficienti a supportare il beneficio clinico del farmaco [8].

Alla luce di tali conclusioni, il CHMP ha raccomandato la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco, di non iniziare nuovi trattamenti con Tavneos e di sostituirlo con opzioni terapeutiche alternative appropriate per i pazienti già in terapia, monitorando attentamente la funzionalità epatica fino alla sospensione definitiva, a causa dell'aumento del rischio di gravi danni al fegato (*drug-induced liver injury*, DILI) e di sindrome dei dotti biliari evanescenti (*vanishing bile duct syndrome*, VBDS). Nei pazienti con sospetta VBDS il farmaco dovrà essere sospeso immediatamente.

La raccomandazione del CHMP sarà trasmessa alla Commissione Europea, che adotterà la decisione finale, giuridicamente vincolante per tutti gli Stati membri [8].

Bibliografia

1. [Tavneos – Riassunto delle caratteristiche del prodotto \(RCP\).](#)
2. [EMA – How does Tavneos work.](#)
3. Springer JM, Kalot MA, Husainat NM, Byram KW, Dua AB, James KE, Chang Lin Y, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Abril A, Langford C, Maz M, Chung SA, Mustafa RA. Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Mar;3(3):196-205.
4. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet.* 2024 Feb 17;403(10427):683-698.
5. Alihosseini C, Kopelman H, Zaino M, Feldman SR. Avacopan for the Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Ann Pharmacother.* 2023;57(12):1449-1454.
6. [EMA – EMA starts review of Tavneos, a medicine for rare autoimmune diseases GPA and MPA.](#)

7. [Clinical Trials.gov – A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 \(Avacopan\) in Patients With ANCA-Associated Vasculitis \(ADVOCATE\).](#)
8. [EMA – EMA recommends revoking marketing authorisation for Tavneos.](#)