

Der Fall Avacopan: Wenn nur Datenmanipulation zur Zulassung führt

Der Komplement-C5a-Rezeptor-Antagonist Avacopan (Tavneos) galt als wichtige Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten der ANCA-assoziierten Vaskulitis. Gemäß der Zulassungsstudie ADVOCATE war Avacopan einer Prednison-Therapie hinsichtlich Remission in Woche 26 nicht unterlegen und nach 52 Wochen sogar überlegen (1). Nachträglich aufgedeckte Datenmanipulationen in der Studie stellen den Nutzen des Medikaments jedoch infrage (2, 3), insbesondere weil gleichzeitig schwere Leberschädigungen einschließlich des Vanishing-Bile-Duct-Syndroms (VBDS) beobachtet wurden (2, 4). Auf Empfehlung der EMA beschloss die Europäische Kommission im August 2026 den Widerruf der Zulassung (5, 6). In den USA hat die FDA ebenfalls den Widerruf der Zulassung vorgeschlagen (2).

Ein vielversprechender Therapieansatz

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV), insbesondere Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher: M. Wegener) und mikroskopische Polyangiitis (MPA), sind schwere systemische Erkrankungen mit potenziell lebensbedrohlichen Organmanifestationen. Die Behandlung basiert traditionell auf einer Kombination aus Glukokortikoiden und einer immunsuppressiven Induktionstherapie, insbesondere mit Rituximab oder Cyclophosphamid (7).

Avacopan hat einen anderen Angriffspunkt. Durch die Blockade des C5a-Rezeptors wird die durch das Komplementsystem vermittelte Aktivierung neutrophiler Granulozyten reduziert. Ein wesentlicher Vorteil des Konzepts besteht in der dadurch ermöglichten Reduktion der Glukokortikoidexposition (1, 7).

Die Erwartungen waren entsprechend hoch. Die europäische Zulassung erfolgte 2022 für Erwachsene mit schwerer, aktiver GPA oder MPA in Kombination mit einer Rituximab- oder Cyclophosphamid-basierten Immunsuppression (5).

ADVOCATE: vermeintlich überzeugende Ergebnisse

Die Zulassung stützte sich maßgeblich auf die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie ADVOCATE. In die Studie wurden 331 Patienten mit AAV eingeschlossen. Sie erhielten entweder Avacopan 30 mg zweimal täglich oder eine ausschleichende Prednison-Therapie; zusätzlich erfolgte eine Standardtherapie mit Cyclophosphamid beziehungsweise Rituximab (1).

Die beiden primären Endpunkte waren die Remission in Woche 26 und die anhaltende Remission in Woche 52. Nach der ursprünglich publizierten Auswertung erreichten 72,3 % der Patienten unter Avacopan und 70,1 % unter Prednison eine Remission in Woche 26. Für die anhaltende Remission nach 52 Wochen lagen die entsprechenden Werte bei 65,7 % beziehungsweise 54,9 %. Damit wurde für Woche 26 die Nichtunterlegenheit und für Woche 52 eine Überlegenheit von Avacopan gegenüber Prednison berichtet (1).

Diese Ergebnisse machten Avacopan zu einem vielversprechenden Therapieansatz. Insbesondere die Möglichkeit, die kumulative Glukokortikoidbelastung zu reduzieren, war klinisch attraktiv (1, 8). In der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden“ von 2024 erhielt Avacopan eine „Kann“-Empfehlung, wenn auch mit zurückhaltendem Empfehlungsgrad 0 und Evidenzgrad 2 (9).

Zieschang, M.

Mühlbauer B.

Literatur

- 1 Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(7):599–609. doi: 10.1056/NEJMoA2023386.
- 2 U.S. Food and Drug Administration. Letter: Docket No. FDA-2026-N-1321. Proposal to withdraw marketing approval; notice of opportunity for a hearing – TAVNEOS (avacopan), NDA 214487. 27.4.2026. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/192160/download>.
- 3 Rubin EJ. Retraction: Jayne DRW et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis, *N Engl J Med* 2021;384:599-609. *New England Journal of Medicine* 2026. doi: 10.1056/NEJMe2608684.
- 4 U.S. Food and Drug Administration. CDER proposes to withdraw approval of TAVNEOS. 27.4.2026. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/drug-alerts-and-statements/cder-proposes-withdraw-approval-tavneos>.
- 5 European Medicines Agency. EMA recommends revoking marketing authorisation for Tavneos (avacopan). 26.6.2026. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-marketing-authorisation-tavneos>.
- 6 Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.8.2026 zum Widerruf der mit dem Beschluss [C] [KJC(2022) 268 final erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Tavneos – Avacopan“ gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. Commission Implementing Decision No. 5725. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260804170469/dec_170469_de.pdf.
- 7 Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(8):1366–83. doi: 10.1002/art.41773.
- 8 Patel NJ, Jayne DRW, Merkel PA, Bekker P, Zhang Y, Yue H et al. Glucocorticoid Toxicity Index scores by domain in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with avacopan versus standard prednisone taper: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol* 2023; 5(3):e130-e138. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00030-9.

Der entscheidende Bruch: Was geschah mit den Studiendaten?

Zweifel an der Datenintegrität der ADVOCATE-Studie führten zu einer grundlegenden Neubewertung des Wirksamkeitsnachweises (2, 3).

Nach der ersten Analyse war der primäre Endpunkt hinsichtlich einer Überlegenheit von Avacopan nicht statistisch signifikant: Mit Datenschnitt vom 5. November 2019 ergab sich ein zweiseitiger p-Wert von 0,1025. Erst die nach Neubeurteilung einzelner Patienten durchgeführte erneute statistische Analyse ergab einen p-Wert von 0,0132 (2).

Nach den von der FDA ausgewerteten Unterlagen waren neun Patienten für eine erneute Beurteilung ausgewählt worden. Bei fünf Patienten im Avacopan-Arm wurde der Remissionsstatus geändert. Problematisch war daran, dass die erneute Beurteilung nach Entblindung erfolgte, was die FDA als Verstoß gegen die verbindlichen Regeln der GCP (good clinical practice) wertete (2).

Warum der zweite p-Wert nicht einfach als neue Evidenz gelten kann

Ein häufiger Fehlschluss wäre, die Situation so zu betrachten, als lägen lediglich zwei unterschiedliche statistische Analysen vor und man müsse nun entscheiden, welche die Wahrheit besser abbildet. Das Problem liegt tiefer. Der statistische Analyseplan legt zu Beginn fest, wie und wann der primäre Endpunkt analysiert wird. Damit soll verhindert werden, dass nach Kenntnis der Ergebnisse Entscheidungen getroffen werden, die das Ergebnis beeinflussen können (2).

Die FDA konstatiert, dass die erste Analyse nach dem ersten Datenschnitt die gültige Auswertung sei. Eine erneute Outcome-Readjudikation und Analyse seien ungültig. Damit könnten die nachträglichen Analyseergebnisse nicht als Nachweis einer Überlegenheit herangezogen werden (2).

Eindrucksvoll ist das Ausmaß der Veränderung des p-Wertes von 0,1025 auf 0,0132 (2). Es verdeutlicht, wie bei kleineren Studienpopulationen selbst Manipulation bei wenigen Patienten einen großen Effekt auf das statistische Ergebnis haben können.

Das andere Problem: schwere Leberschädigungen

Parallel zur Neubewertung der Wirksamkeit haben sich die Sicherheitsbedenken verstärkt. Hepatotoxizität war bereits bei der Zulassung ein bekanntes Risiko. Nach der Markteinführung wurden unerwartet viele Fälle arzneimittelinduzierter Leberschädigungen (drug-induced liver injury, DILI) gemeldet (2, 4). In der FDA-Auswertung wurden 76 Fälle von DILI identifiziert, die als möglicherweise oder wahrscheinlich mit Avacopan assoziiert eingestuft wurden. Sieben dieser Fälle wiesen ein bioptisch bestätigtes Vanishing-Bile-Duct-Syndrom (VBDS) auf. Insgesamt hatten 74 der Fälle einen schweren Ausgang; darunter waren acht Todesfälle (2). Das VBDS ist eine seltene, potenziell irreversible Erkrankung, bei der intrahepatische Gallengänge verloren gehen. Das Auftreten solcher Fälle stellt deshalb ein erhebliches Risikosignal dar (2, 4).

Damit entsteht eine klassische regulatorische Konstellation. Ein erhebliches Nebenwirkungsrisiko kann bei einem Arzneimittel vertretbar sein, wenn ihm ein überzeugender therapeutischer Nutzen gegenübersteht. Wenn aber der zentrale Wirksamkeitsnachweis nicht mehr belastbar ist, verändert sich die Nutzen-Risiko-Bilanz grundlegend (2, 5).

9 Holle JU, Kubacki T, Aries P, Hellmich B, Kernder A, Kneitz C et al. Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. AWMF-Register Nr. 060-012; Version 1.1; 12.8. 2024. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-012>.

Ein seltener Schritt: Die Originalpublikation wurde zurückgezogen

Die wissenschaftliche Aufarbeitung des Falls hat inzwischen auch die Literatur erreicht. Die ursprüngliche ADVOCATE-Publikation von Jayne et al. im New England Journal of Medicine aus dem Jahr 2021 wurde am 29. Juni 2026 offiziell zurückgezogen (3). Dies ist die höchstmögliche wissenschaftliche Korrekturmaßnahme. Die beiden akademischen Autoren, die die Rücknahme beantragten, erklärten, dass sie von einer zweiten Endpunktbewertung nichts gewusst hätten (3). Damit stellt es keine gewöhnliche Korrektur eines unbeabsichtigten Dokumentationsfehlers dar. Entscheidend ist die zeitliche Abfolge: Ein zunächst nicht signifikantes Ergebnis wurde nachträglich durch Änderungen an den zugrunde liegenden Daten in ein signifikantes Ergebnis verwandelt (2, 3).

Auch für die medizinische Literatur ist dies relevant, weil Ergebnisse aus ADVOCATE in zahlreiche nachfolgende Publikationen und Bewertungen eingeflossen sind (8, 10).

10 Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney International Reports* 2023; 8(4): 860–70. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.039.

Was bedeutet das für die klinische Praxis und die Forschung?

Die regulatorischen Konsequenzen sind unmittelbar. Die EMA empfahl, keine neuen Patienten mit Tavneos zu beginnen und bei bereits behandelten Patienten eine Umstellung auf eine geeignete alternative Therapie zu erwägen (5). Nach dem Widerruf der EU-Zulassung ist Avacopan in der Europäischen Union nicht mehr verfügbar (6). Gleiches ist in den USA zu erwarten.

Die therapeutische Strategie der Komplementblockade bei AAV ist allerdings nicht grundsätzlich widerlegt. Bei AAV bleibt die Suche nach steroidsparenden Strategien medizinisch relevant, da die langfristige Glukokortikoidtoxizität ein erhebliches klinisches Problem ist. Der Bedarf an wirksamen, besser verträglichen Therapieoptionen besteht deshalb unverändert (7, 8).

Good Clinical Practice (GCP) = Datenintegrität = Patientensicherheit

Der Fall Avacopan macht die enge Verbindung zwischen wissenschaftlicher Integrität und Patientensicherheit sichtbar. In der Arzneimittelentwicklung wird Sicherheit häufig primär mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen gleichgesetzt. Das greift zu kurz. Auch ein nicht ausreichend belegter Nutzen ist ein Sicherheitsproblem. Ein Patient, der ein potenziell hepatotoxisches Arzneimittel erhält, ohne dass dessen therapeutischer Vorteil zuverlässig nachgewiesen ist, ist einem vermeidbaren Risiko ausgesetzt.

Dies unterstreicht eindrucksvoll den praktischen Sinn von GCP. Diese Regeln sind keine akademische Bürokratie. Sie sollen verhindern, dass die Studienergebnisse verfälscht oder falsch interpretiert werden (2). In Zeiten zunehmender Komplexität klinischer Studien, immer größerer Datenmengen und immer ausgefeilterer statistischer Verfahren gewinnt die Transparenz des gesamten Prozesses an Bedeutung.

Fazit

Avacopan war ein plausibler und klinisch hoch interessanter Therapieansatz für eine Erkrankung mit erheblichem Bedarf an steroidsparenden Behandlungsstrategien. Die nachträglich bekannt gewordenen Datenmanipulationen veränderten jedoch die primär positive Bewertung fundamental. Der Widerruf der Zulassung ist ein wichtiges Signal für die klinische Forschung: Datenintegrität als Teil von GCP ist keine bürokratische Regularie, sondern ein Garant für den Patientennutzen.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Michael Zieschang
Alicepark Nierenzentrum, Darmstadt

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Pharmakologie und Toxikologie, Bremen