

AVACOPAN

en combinación con ciclofosfamida o rituximab para el tratamiento de las formas graves y activas de granulomatosis con poliangeítis o de la poliangeítis microscópica.

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de elaboración: diciembre 2021/enero 2022

Revisado en reunión GHEMA: 9 febrero 2023

Revisión final SAS Fecha: 25 octubre 2023

ÍNDICE:

| | |
|--|----|
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME..... | 2 |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN..... | 3 |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD..... | 3 |
| 3.1 Área descriptiva del medicamento..... | 3 |
| 3.2 Área descriptiva del problema de salud..... | 3 |
| 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud..... | 3 |
| 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias..... | 7 |
| 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares..... | 10 |
| 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA..... | 11 |
| 4.1 Mecanismo de acción..... | 11 |
| 4.2 Indicações clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación..... | 11 |
| 4.3 Posología, forma de preparación y administración..... | 12 |
| 4.4 Utilización en poblaciones especiales..... | 12 |
| 4.5 Farmacocinética..... | 12 |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA..... | 13 |
| 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada..... | 13 |
| 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos..... | 14 |
| 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos..... | 16 |
| 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados..... | 19 |
| A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios..... | 19 |
| B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital..... | 21 |
| C. Relevancia clínica de los resultados..... | 23 |
| C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica..... | 23 |
| C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica..... | 23 |
| C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)..... | 23 |
| 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas..... | 23 |
| 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones..... | 23 |
| 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas..... | 24 |
| 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)..... | 25 |
| 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas..... | 25 |
| 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia..... | 25 |

| | |
|--|----|
| 5.4 Evaluación de fuentes secundarias..... | 25 |
| 5.4.1 Guías de Práctica clínica..... | 25 |
| 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes..... | 26 |
| 5.4.3 Opiniones de expertos..... | 26 |
| 5.4.4 Otras fuentes..... | 28 |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD..... | 28 |
| 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica..... | 28 |
| 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos..... | 28 |
| 6.2 Ensayos Clínicos comparativos..... | 29 |
| 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad..... | 29 |
| 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales..... | 30 |
| 7. AREA ECONÓMICA..... | 31 |
| 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental..... | 31 |
| 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados..... | 33 |
| 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios..... | 33 |
| 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital..... | 33 |
| 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria..... | 34 |
| 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal..... | 34 |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA..... | 35 |
| 8.1 Descripción de la conveniencia..... | 35 |
| 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento..... | 35 |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES..... | 35 |
| 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas..... | 35 |
| 9.2 Decisión..... | 37 |
| 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)..... | 38 |
| 9.4 Plan de seguimiento..... | 38 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA..... | 38 |

Citar este informe como:

Del Río Valencia, Juan Carlos, Fernández Cuerva, Cristina, Asensi Diez, Rocío. Avacopan en combinación con ciclofosfamida o rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con formas graves y activas de la granulomatosis con poliangeítis (GPA) o de la poliangeítis microscópica (PAM). Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. [octubre de 2023]

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH) (1), (2).

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Avacopan

Indicación clínica solicitada: Avacopan en combinación con ciclofosfamida o rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con formas graves y activas de la granulomatosis con poliangeítis (GPA) o de la poliangeítis microscópica (PAM).

Autores / Revisores: Del Río Valencia Juan Carlos, Fernández Cuerva Cristina, Asensi Diez Rocío. FEAs Farmacia Hospital. Hospital Regional Universitario de de Málaga. Málaga.

Tipo de informe: Original.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: informe realizado para el grupo GHEMA por tratarse de un nuevo fármaco cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento (3)

Nombre genérico: Avacopan

Nombre comercial: Tavneos® 10 mg capsulas envase de 180.

Laboratorio: Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores del complemento. Código ATC: L04AJ05

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: uso hospitalario

Información de registro: Procedimiento centralizado.

Medicamento huérfano para la GPA y la PAM en 2015, dicha designación se renovó en enero de 2022.

| Presentaciones y precio | | | | |
|-------------------------------|---------------------------|--------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVP + IVA (1) (2) | Coste por unidad PVL + IVA (2) |
| Avacopan 10 mg capsulas duras | 180 | 733268 | 40,69€/unidad (Sin desc RD ni IVA) | 38,81€/unidad (Sin desc RD ni IVA) |

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

(2) Indicar el precio financiado para el SNS

** 7.323,90 € y 6.986,30 € son los PVP y PVL notificado respectivamente del envase 180 capsulas, sin descuento ni del RD 8/2010, ni el 4% de IVA.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud

| | |
|-------------------------------|--|
| Definición (4), (5), (6), (7) | <p>La vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) es una afección autoinmunitaria multisistémica que se produce debido a la producción de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. La enfermedad se caracteriza por una inflamación generalizada de los vasos sanguíneos de tamaño pequeño a mediano que puede afectar a diferentes sistemas de órganos, pero comúnmente afecta a los riñones. Las dos formas principales de la enfermedad son la granulomatosis con poliangeítis (GPA) y la poliangeítis microscópica (PAM), ambas se consideran enfermedades raras.</p> <p>GPA: La granulomatosis con poliangeítis (GPA) (Wegener) es una vasculitis necrosante que combina la inflamación de la pared vascular y la granulomatosis perivascular y extravascular, que afecta a vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño. La GPA se asocia más comúnmente con la positividad de ANCA por inmunofluorescencia y pruebas positivas para el antígeno proteinasa 3 (PR3)</p> <p>PAM: vasculitis necrosante de vasos pequeños, con poco o ningún depósito de inmunocomplejos, que afecta principalmente a los riñones y los pulmones. Las arterias de tamaño medio pueden estar afectadas, aunque se considera que la enfermedad afecta predominantemente a las arterias, arteriolas, capilares y vénulas de tamaño pequeño. En esta definición se destacan los 2 órganos más frecuentemente afectados. La mayoría de los pacientes con PAM tienen ANCA de especificidad antimieloperoxidasa (MPO), con una tasa de positividad que oscila entre el 60% y más del 80% en algunos casos en función de la definición usada para el diagnóstico de PAM y del origen geográfico de la población de estudio.</p> |
|-------------------------------|--|

| | |
|--|---|
| <p>Principales manifestaciones clínicas (5), (7)</p> | <p>Las manifestaciones clínicas de las Vasculitis asociadas a ANCA (VAA) dependen en gran medida del lecho vascular afectado.</p> <p>El daño pulmonar puede causar hemoptisis e hipoxemia, además de capilaritis pulmonar hemorrágica en la enfermedad muy grave. La afectación renal puede producir hematuria, proteinuria y aumentar la creatinina sérica; además, la glomerulonefritis necrosante aparece frecuentemente. La afectación neurológica se puede manifestar como mononeuritis múltiple, pérdida de audición, vasculitis cerebral o neuropatías sensoriales periféricas. La piel a menudo se ve afectada, dando lugar a vasculitis cutáneas.</p> <p>Otras manifestaciones menos comunes son la miocarditis, la enteritis y la colitis.</p> <p>GPA: Los signos otorrinolaringológicos son a menudo los que revelan la enfermedad. Pueden persistir durante varios meses y pasar desapercibidos hasta que se presenten nuevas manifestaciones. La sinusitis crónica o la rinitis son comunes. La tomografía computarizada puede mostrar destrucción ósea. También son frecuentes además de la sinusitis, la epistaxis y la sordera. La estenosis subglótica es más rara. La afectación pulmonar es inespecífica, observándose tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis. La radiografía de tórax y la tomografía computarizada muestran uno o múltiples nódulos unilaterales o bilaterales. Su aparición es paralela a la progresión de la enfermedad. También se pueden ver infiltrados pulmonares en uno o ambos pulmones. La broncoscopia puede revelar estenosis debida a la granulomatosis. Es posible la presencia de masas pulmonares granulomatosas pseudotumorales. La hemorragia alveolar es una manifestación pulmonar potencialmente grave de la GPA. Puede complicarse con el síndrome de dificultad respiratoria. La combinación de signos pulmonares e insuficiencia renal se definen como el síndrome pulmonar-renal. Asimismo, la insuficiencia renal es un síntoma característico de la enfermedad.</p> <p>PAM: El análisis de varias cohortes retrospectivas de pacientes europeos ha mostrado que la mayoría de los pacientes con PAM tienen afectación renal, pero también se produce hemorragia alveolar hasta en un 30 % de los mismos, afectación musculoesquelética en dos tercios lesiones cutáneas en aproximadamente la mitad compromiso gastrointestinal en 30% a 50% y neuropatía periférica en hasta un tercio.</p> |
|--|---|

| | |
|-----------------------------------|---|
| Incidencia y prevalencia (5), (7) | <p>GPA: es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 3/100.000 habitantes. Hay un gradiente norte-sur, con mayor frecuencia en los países nórdicos. GPA afecta a ambos sexos. Aunque la edad media de aparición es de 45 años, también se han descrito algunos casos en adultos mayores y en niños.</p> <p>PAM: En el norte de Europa tiene una prevalencia que oscila entre 25,1 y 94 por millón de habitantes. La incidencia anual de la enfermedad se ha estimado en 5,9 por millón en el Reino Unido y 7,9 por millón en España. Varios estudios han revelado marcadas diferencias geográficas y étnicas. Aunque en la población caucásica del norte de Europa predomina la GPA dentro del grupo de pacientes con VAA, la PAM es más frecuente que la GPA en el sur de Europa, y es casi la presentación exclusiva de la VAA entre pacientes japoneses y chinos. Varios estudios han mostrado un ligero predominio masculino (relación M/F 1,2:1,8), con una edad media de aparición entre los 50 y los 60 años; algunos informes han sugerido un aumento de la incidencia de PAM con la edad.</p> |
|-----------------------------------|---|

| | |
|----------------------------|--|
| Evolución / Pronóstico (7) | <p>Datos históricos revelan que el pronóstico de la VAA sistémica sin tratamiento es realmente malo, con una mortalidad del 90% dentro del período de 12 meses posterior al diagnóstico.</p> <p>El empleo de corticosteroides y medicamentos inmunosupresores ha mejorado drásticamente el pronóstico de estos pacientes. No obstante, la VAA sigue siendo una afección grave asociada con una mayor mortalidad y un riesgo significativo de daño orgánico crónico, como enfermedad renal terminal o insuficiencia respiratoria.</p> <p>En un metaanálisis de cinco ensayos de la Sociedad Europea de Vasculitis, publicado en 2008, se informó para pacientes con PAM una supervivencia a los 60 meses que oscilaba entre el 45-76% en los diferentes estudios, lo que es significativamente peor que para las poblaciones con GPA.</p> <p>El principal factor que afecta a la supervivencia entre los pacientes con VAA es la gravedad de la disfunción renal inicial y varios estudios han demostrado que los pacientes con PAM tienen con mayor frecuencia enfermedad renal y más avanzada en el momento del diagnóstico que los pacientes con GPA. Además, las diferencias en la tasa de mortalidad pueden explicarse parcialmente por el hecho de que la edad media en el momento del diagnóstico suele ser de 6 a 10 años más alta en pacientes con PAM con respecto a pacientes con GPA.</p> <p>Cabe destacar que la respuesta inicial a la terapia de inducción no difiere entre pacientes con PAM y GPA. Las recomendaciones terapéuticas publicadas hasta la fecha no avalan la modificación del esquema terapéutico según el fenotipo clínico (PAM vs. GPA) o la especificidad antigénica de los ANCA (anti-MPO frente a anti-PR3). Sin embargo, la presentación clínica de PAM y la ausencia de anticuerpos anti-PR3 están claramente asociados con un riesgo reducido de recaída durante el seguimiento. Este punto puede ser de interés en el futuro, para personalizar el tratamiento inmunosupresor y especialmente para ajustar la duración de la terapia de mantenimiento a largo plazo. Varios estudios sugieren que los pacientes con PAM pueden requerir inmunosupresión reducida para evitar tanto la recaída como las complicaciones infecciosas que parecen ser más frecuentes en aquellos pacientes de mayor edad y con deterioro de la función renal más grave.</p> |
|----------------------------|--|

| | |
|------------------------------------|--|
| Grados de gravedad / Estadiaje (8) | <p>Vasculitis localizada: los síntomas están restringidos al tracto respiratorio superior y/o inferior sin síntomas sistémicos o constitucionales asociados.</p> <p>Enfermedad sistémica precoz: pacientes con granulomatosis con poliangeítis localizada, con síntomas constitucionales, o con una granulomatosis con poliangeítis multifocal o una poliangeítis microscópica sin afectación orgánica vital. Así, se admite una afectación renal con creatinina <1,7 mg/dl o afectación respiratoria siempre que la presión parcial de oxígeno (pO₂) sea superior a 70 mm Hg y la DLCO (capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono) sea superior al 70%.</p> <p>Enfermedad generalizada: define a los pacientes con GPA o PAM, con síntomas constitucionales y riesgo de pérdida de la función del órgano.</p> |
| Carga de la enfermedad* | n.a. (o n.d.) |

* Datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

De acuerdo con los avances terapéuticos que se han producido en el manejo de la enfermedad, la perspectiva de la misma ha cambiado drásticamente. En la actualidad se estima que la supervivencia de los pacientes con VAA es del 88% al año, del 85% a los dos años y del 78% a los cinco años. A medida que se avanza en el tratamiento de la enfermedad, el enfoque de la misma se está desplazando hacia la minimización de los efectos secundarios del tratamiento (9).

A continuación, se presenta un algoritmo de tratamiento que guía el manejo de la basada en las recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo y la Asociación Europea de Trasplante Renal y Diálisis (EULAR/ERA-EDTA) (figura 1).

A. Inducción de la remisión

La ciclofosfamida más glucocorticoides o rituximab más glucocorticoides se consideran actualmente el estándar de tratamiento para la VAA. La ciclofosfamida más glucocorticoides o el rituximab más glucocorticoides se consideran el tratamiento de inducción estándar para la VAA generalizada o con compromiso vital. Los pacientes típicamente reciben de 0,5 a 1 g de glucocorticoides IV, seguidos de glucocorticoides orales, 1 mg/kg/día, con disminución gradual según la práctica local y la respuesta al tratamiento. El uso crónico de glucocorticoides se asocia con un mayor riesgo de aparición/empeoramiento de diabetes mellitus, hipertensión, osteoporosis, glaucoma, cataratas, trastornos psiquiátricos y otros efectos secundarios debilitantes. La ciclofosfamida se administra durante 3 a 6 meses con tasas de remisión variables dependiendo de la definición utilizada. Los pacientes a menudo cambian de ciclofosfamida a azatioprina, micofenolato mofetilo o metotrexato debido a problemas de toxicidad relacionados con el uso prolongado de ciclofosfamida (4).

A1. Glucocorticoides

Los glucocorticoides son un componente central en el manejo de VAA, especialmente en el contexto de afectación renal, pero son insuficientes por sí mismos. Para la vasculitis asociada a ANCA activa, las pautas de tratamiento actuales sugieren glucocorticoides comenzando con dosis altas seguidas de una reducción gradual de la misma. Pacientes con VAA con glomerulonefritis

rápida o progresiva o hemorragia alveolar, típicamente reciben pulsos de metilprednisolona, 500 a 1.000 mg, diariamente durante 3 días. Posteriormente, se administra prednisona oral que se inicia con 1 mg/kg/día con un máximo de 60 a 80 mg al día y continuando durante 2- 4 semanas, después se inicia una disminución gradual de la dosis de prednisona. No hay consenso sobre cuál es el mejor régimen de reducción gradual o la duración de la terapia de glucocorticoides para VAA. En la mayoría de los ensayos, la prednisona se reduce a 5-10 mg a los 6 meses o se interrumpe el tratamiento en ese momento (10). Sin embargo, debido a la toxicidad significativa y a la eficacia incompleta como monoterapia, se suele requerir un segundo agente inmunosupresor (11).

A2. Ciclofosfamida

La VAA con manifestaciones orgánicas y potencialmente mortales han sido tratadas con la combinación de ciclofosfamida y corticoides durante décadas. La ciclofosfamida (CFM) puede ser administrada vía oral (2 mg/kg/día) o intravenosa (15 mg/kg) c/ 2-3 semanas durante un periodo de 3-6 meses hasta conseguir la remisión de la enfermedad (10). La CFM se acompaña de glucocorticoides (GC) (prednisona 1 mg/kg, con dosis máxima de 60-80 mg o su equivalente), que se mantienen durante un mes (el llamado período ventana de la CFM), procediéndose al tapering en aproximadamente 6-12 meses, aplicando la conversión precoz a días alternos. Con esta terapia se alcanza la remisión en más del 80% de los casos. La respuesta inicial suele producirse a las 2-4 semanas y la remisión en 2-3 meses, aunque puede demorarse hasta 6 meses. Si la respuesta se juzga insatisfactoria, la dosis de CFM se puede incrementar de 25 en 25 mg hasta un máximo de 200 mg, siendo el factor limitante la leucopenia (12).

A3. Rituximab

Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que reduce los linfocitos B, en combinación con glucocorticoides, demostró no ser inferior a ciclofosfamida más glucocorticoides para inducir la remisión de VAA en dos ensayos controlados aleatorizados. Rituximab más un glucocorticoide ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con GPA o PAM graves (4).

Rituximab es utilizado a dosis de 375 mg/m² (una vez a la semana) durante cuatro semanas consecutivas o bien dosis de 1gr. durante dos semanas consecutivas. La depleción de linfocitos B normalmente se mantiene durante 6-8 meses en la mayoría de los pacientes y hasta 18 meses en el 10% de los pacientes (13).

A4. Micofenolato de mofetilo

Micofenolato de mofetilo a dosis de 2-3 g/día asociado a glucocorticoides puede ser usado como tratamiento de inducción de la remisión en pacientes MPO-ANCA que tengan afectación renal leve o moderada que no presenten vasculitis extrarrenal con compromiso vital (10).

A5. Metotrexato

En el ensayo NORAM se estudió el empleo de metotrexato oral para el tratamiento de la VAA no grave, (primera línea de tratamiento) a dosis máxima de 25 mg a la semana durante 10 meses y posterior reducción de dosis y discontinuación de tratamiento en el mes 12. En este estudio se demostró que el tratamiento de primera línea con metotrexato se asociaba a un control a largo plazo de la VAA sistémica temprana menos efectivo que con la terapia basada en ciclofosfamida (2 mg/kg/día, dosis máxima/día 150 mg); una vez alcanzada la remisión la dosis se redujo a 1,5 mg/kg/día hasta los 10 meses, realizándose la discontinuación de tratamiento a los 12 meses. Por otra parte, no hubo diferencias en cuanto a la seguridad entre ambos tratamientos (14).

A6. Plasmaféresis

En casos de hemorragia alveolar difusa, glomerulonefritis de progresión rápida, o ambas, la plasmaféresis a veces se usa junto con otras terapias (11). La plasmaféresis aparece como un procedimiento terapéutico tentador para las VAA. Mediante la plasmaféresis no sólo retiramos del

torrente circulatorio los ANCA y las citoquinas proinflamatorias, como TNF α e IL-6, capaces de cebar a los neutrófilos haciéndolos susceptibles a la activación por los ANCA, sino también a proteínas del complemento y proteasas lesivas para el endotelio vascular (12).

El estudio MEPEX comparó el uso de pulsos de metilprednisolona (pMP) con plasmaféresis, practicada precozmente (en las dos semanas tras el inicio de la diálisis). En el análisis realizado al año de seguimiento, la plasmaféresis resultó superior a los pMP en cuanto a la supervivencia libre de diálisis, si bien no se detectaron diferencias en mortalidad. Tampoco había diferencias en eventos adversos. Quizás el limitado tiempo de seguimiento explique en parte estos resultados. En cualquier caso, el objetivo primario del estudio era la independencia de la diálisis a los 3 meses. Un análisis post hoc demuestra que, aun con signos histopatológicos ominosos, como las lesiones glomerulares extensas y la atrofia tubular, la probabilidad de recuperación renal excede el riesgo de muerte cuando el paciente recibe PF como adyuvante. Respecto a la capilaritis con hemorragia alveolar, no se ha llevado a cabo ningún ensayo controlado, pero merece comentarse el estudio observacional de Klemmer et al. En este estudio, la supervivencia de 20 de los 20 pacientes tratados con PF (varios de ellos con cuadros graves, que precisaron ventilación mecánica) es impactante, dada la alta mortalidad de este proceso, habitualmente superior al 50%. Estos resultados fundamentan, hasta mejor evidencia, el recurso de la plasmaféresis en el manejo de las glomerulonefritis de rápida progresión y las capilaritis pulmonares que tengan su origen en una VAA (12).

B. Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento incluye fármacos inmunosupresores como azatioprina, micofenolato mofetilo o metotrexato. El tratamiento con glucocorticoides también se usa a menudo durante el mantenimiento. El tratamiento adyuvante incluye plasmaféresis en pacientes con insuficiencia renal progresiva grave (4).

Debido a los graves efectos secundarios asociados con las terapias actuales, incluidos los glucocorticoides, existe una gran necesidad médica no cubierta en el tratamiento de la VAA.

Existe la necesidad de agentes terapéuticos más seguros y eficaces que sean capaces de controlar rápidamente la actividad de la enfermedad y que puedan mantener la remisión de forma segura (4).

B1. Azatioprina

Azatioprina es un fármaco inmunosupresor empleado en la terapia de mantenimiento de la vasculitis asociada a ANCA para prevenir la recaída de la misma una vez alcanzada la remisión. Se suele emplear a dosis de 2mg/kg/día durante 12 meses, reduciéndose posteriormente la dosis gradualmente hasta llegar a la discontinuación a los 22 meses (15).

B2. Rituximab

Recientes estudios han evaluado el papel de rituximab en la terapia de mantenimiento de la remisión de la vasculitis asociada a ANCA, mostrando bajas tasas de recaídas. Se suele utilizar a dosis de 500 mg en los días 0 y 14 y luego en los meses 6, 12 y 18 (10).

B3. Micofenolato de mofetilo

En el ensayo IMPROVE se comparó el empleo de micofenolato de mofetilo (2000 mg/día) con respecto a azatioprina (2 mg/kg/día) con una mediana de seguimiento de 39 meses. Se observaron mayores tasas de recaídas en el grupo de pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. MMF podría ser considerado como una opción terapéutica para el tratamiento de mantenimiento en pacientes que tengan intolerancia a azatioprina/metotrexato (10).

B4. Metotrexato

En el ensayo WEGENT se evaluó el empleo de azatioprina o metotrexato como opciones terapéuticas para el mantenimiento de la remisión de GPA O PAM. Azatioprina se usó a dosis de 2 mg/kg/día y la dosis de metotrexato fue incrementada progresivamente 0,3 mg/kg/semana hasta alcanzar una dosis máxima de 25 mg/semana durante doce meses. Los resultados de este estudio confirmaron que azatioprina y metotrexato son comparables como opciones de terapéuticas para el mantenimiento de la remisión de GPA o PAM (16).

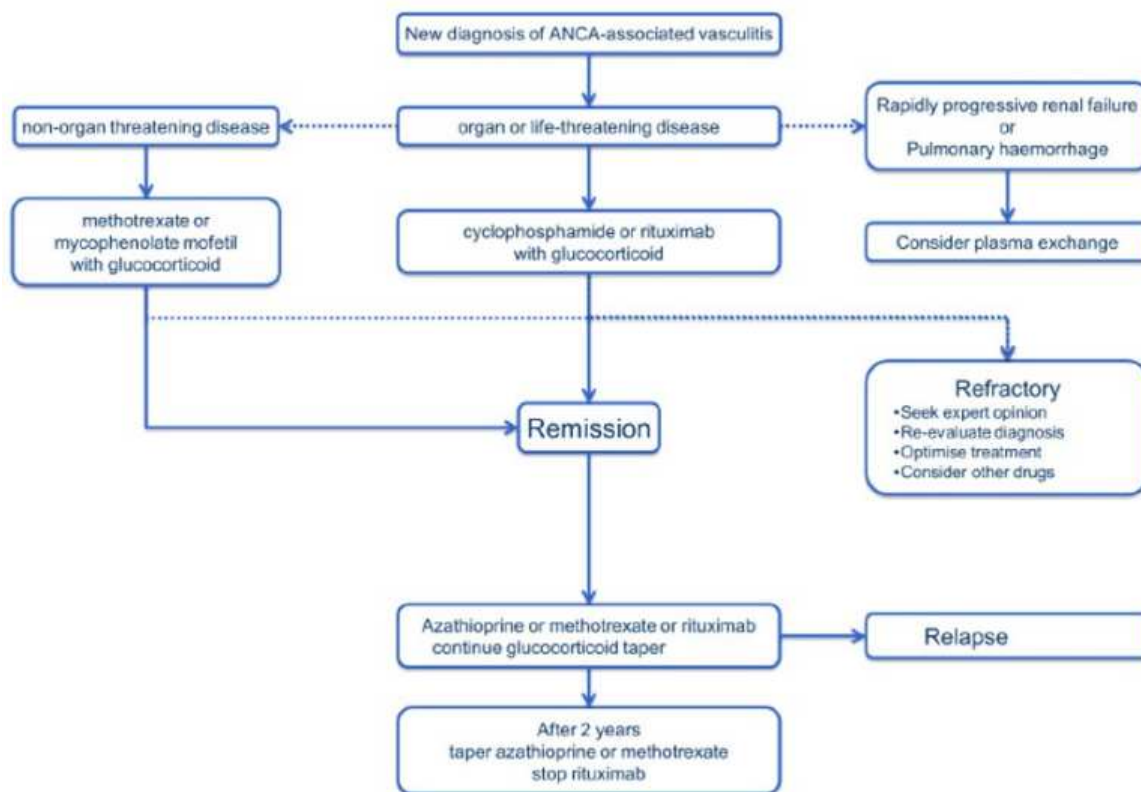


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la vasculitis asociada a ANCA. Extraído del informe EPAR de Avacopan de la Agencia Europea de medicamentos.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el hospital para la misma indicación.

Se compara solo con corticoides puesto que tanto avacopan como los corticoides se utilizan como adyuvante del tratamiento inmunosupresor, explicado en el apartado anterior.

| Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares | | |
|---|---------------------------------|--|
| Nombre | Avacopan (3) | Prednisona (17) |
| Presentación | Tavneos ® 10 mg capsulas | Prednisona EFG 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg, 50 mg. |
| Posología | 30 mg cada 12 horas con comidas | Prednisona oral se inicia con 1 mg/kg por día con un máximo de 60 a 80 mg al día y continuando durante 2- 4 semanas, después se inicia una disminución gradual de la dosis de prednisona. No hay consenso sobre cuál es el mejor régimen de reducción gradual o la duración de la terapia de glucocorticoides para VAA. En la mayoría de los ensayos, la prednisona se reduce a 5-10 mg a los 6 meses o se interrumpe el tratamiento en ese momento (10). En el ensayo ADVOCATE se |

| | | |
|---------------------------|---|--|
| | | administró una dosis de 60 mg en pacientes ≥ 55 kg y de 45 mg en pacientes < 55 kg. La dosis se redujo semanalmente hasta discontinuar el tratamiento en la semana 20 (4), |
| Indicación aprobada en FT | Avacopan, en combinación con un régimen de rituximab o ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis activa grave con poliangeítis (GPA) o poliangeítis microscópica (PAM). | <ul style="list-style-type: none"> • enfermedades autoinmunes, del colágeno y de los vasos, como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis y vasculitis, • enfermedades pulmonares, como asma persistente severo, • hipersensibilidad a los medicamentos y otras reacciones alérgicas graves, • enfermedades reumáticas, como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis gotosa aguda, • enfermedades gastrointestinales, como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, • enfermedades hepáticas, como la hepatitis crónica activa de origen autoinmune, • enfermedades renales, como el síndrome nefrótico, • enfermedades hematológicas, como anemia hemolítica adquirida, púrpura trombocitopénica idiopática y otras con implicación tumoral, como leucemia, • enfermedades inflamatorias oculares, como neuritis óptica, • enfermedades de la piel, como urticaria, eczema severo y pénfigo. |
| Efectos adversos | Infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, disfunción hepática, disminución de leucocitos, neumonía, rinitis, infección del tracto urinario, bronquitis, gastroenteritis, infección del tracto respiratorio inferior, celulitis, infecciones por herpes zoster, influenza, candidiasis oral, herpes oral, neutropenia. | <p>Endocrinos: Signos de hiperactividad adrenal (Síndrome de Cushing) a dosis altas; insuficiencia adrenocortical (con tratamientos prolongados).</p> <p>Trastornos del metabolismo: hiperglucemia, polifagia.</p> <p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: osteoporosis, fragilidad ósea.</p> <p>Trastornos gastrointestinales: úlcera gastroduodenal, perforación gastrointestinal y hemorragias, pancreatitis aguda, especialmente en niños.</p> <p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfopenia, eosinopenia, retraso en la cicatrización de heridas.</p> <p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: a dosis altas, erupciones acneiformes, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea y esclerodermia.</p> |
| Utilización de recursos | Tratamiento oral | Tratamiento oral |
| Conveniencia | Tratamiento en casa. Dispensación a través de pacientes externos. | Tratamiento en casa. Dispensación a través de farmacia comunitaria. |

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: avacopan, en combinación con un régimen de rituximab o ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis activa grave con poliangeítis (GPA) o poliangeítis microscópica (PAM) [Fecha de aprobación: 11/01/2022].

AEMPS: Avacopan en combinación con ciclofosfamida o rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (GPA) o poliangeítis microscópica (PAM) graves y activas [Fecha de aprobación: 28/04/2022].

FDA: avacopan está indicado como tratamiento adyuvante de pacientes adultos con vasculitis grave asociada a autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) activos (granulomatosis con poliangeítis [GPA] y poliangeítis microscópica [PAM]) en combinación con la terapia estándar que incluye glucocorticoides. Avacopan no elimina el uso de glucocorticoides [Fecha de aprobación: 13/10/2021].

4.3 Posología, forma de preparación y administración. (3)

La dosis recomendada es de 30 mg dos veces al día, tomado por la mañana y noche, con la comida.

Avacopan debe administrarse en combinación con un régimen de rituximab o ciclofosfamida de la siguiente manera:

- Rituximab por 4 dosis intravenosas semanales o,
- Ciclofosfamida intravenosa u oral durante 13 o 14 semanas, seguida de azatioprina oral o micofenolato mofetilo y,
- Glucocorticoides según indicación clínica.

Los datos del estudio clínico ADVOCATE (3) se limitan a 52 semanas de exposición, seguidas de 8 semanas de observación.

4.4 Utilización en poblaciones especiales. (3)

Pediatría: Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de avacopan en adolescentes (de 12 a 17 años de edad), ni en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles.

Mayores de 65 años: No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en función de la función renal. Avacopan no se ha estudiado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 15 ml/min/1,73 m², o que están en diálisis.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Avacopan no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes.

4.5 Farmacocinética.

Absorción

Cuando se administra sin alimentos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de avacopan se produce en un tiempo medio (t_{max}) de aproximadamente 2 horas. Avacopan ha mostrado un aumento aproximadamente proporcional a la dosis en la exposición sistémica en el rango de dosis de 10 a 30 mg.

La administración conjunta de 30 mg en formulación en cápsula con una comida rica en grasas y calorías aumenta la exposición plasmática (AUC) de avacopan en aproximadamente un 72 % y retrasa el t_{max} en aproximadamente 3 horas; sin embargo, la C_{max} no se ve afectada.

Distribución

La unión reversible a proteínas plasmáticas (p. ej., a la albúmina y a la glucoproteína ácida α 1) del avacopan y el metabolito M1 es superior al 99,9 %. El volumen aparente de distribución es alto (V_{z/F} 3.000 – 11.000 L), lo que indica una amplia distribución tisular del principio activo.

Biotransformación

Avacopan se elimina principalmente a través del metabolismo de fase I. Tras la administración oral de avacopan radiomarcado, la mayor parte de los metabolitos relacionados con el principio activo se recuperaron en las heces en forma de metabolitos de fase I. Uno de los principales metabolitos circulantes (M1), un producto monohidroxilado de avacopan, estuvo presente en aproximadamente el 12 % del total de materiales relacionados con el principio activo en plasma. Este metabolito constituye del 30 al 50 % de la exposición original y tiene aproximadamente la misma actividad que avacopan en C5aR1. El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la principal enzima responsable de la eliminación de avacopan y de la formación y eliminación del metabolito M1. Avacopan es un inhibidor débil de CYP3A4 y CYP2C9 como se demuestra por un modesto aumento en el AUC de los principios activos midazolam (1,81 veces) y celecoxib (1,15 veces), respectivamente.

In vitro, avacopan no es un inhibidor ni un inductor de otras enzimas CYP. Avacopan mostró una inhibición de insignificante a débil de los transportadores comunes in vitro. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes cuando se administra avacopan junto con principios activos que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.

Eliminación

Según el análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento corporal total aparente (CL/F) de avacopan es de 16,3 l/h (IC del 95 %: 13,1 – 21,1 l/h). La mediana de la vida media de eliminación terminal es de 510 horas (21 días) según el análisis farmacocinético poblacional. Cuando se suspende avacopan después de alcanzar el estado de equilibrio estacionario, se prevé que la concentración plasmática residual de avacopan disminuya a ~ 20 %, < 10 % y < 5 % de la concentración máxima en estado de equilibrio estacionario aproximadamente 4 semanas, 7 semanas y 10 semanas, respectivamente, después de la última dosis.

Tras la administración oral de avacopan radiomarcado, aproximadamente el 77 % y el 10 % de la radiactividad se recuperó en las heces y la orina, respectivamente, y el 7 % y < 0,1 % de la dosis radiactiva se recuperó como avacopan inalterado en las heces y la orina, respectivamente. Estos resultados sugieren que la vía principal de aclaramiento de avacopan es el metabolismo seguido de la excreción biliar de los metabolitos en las heces, y que la excreción directa de avacopan en la orina o las heces a través de la bilis es insignificante.

Poblaciones especiales

Ancianos

El análisis farmacocinético poblacional no encontró un efecto significativo de la edad (entre adultos) en la exposición plasmática de avacopan. Sin embargo, hubo datos farmacocinéticos limitados en pacientes mayores de 75 años en estudios clínicos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

Las propiedades farmacocinéticas de avacopan se han examinado en 16 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B). Cuando se comparó con controles normales, no se observaron diferencias farmacológicamente relevantes en la exposición (proporción media de C_{max} y AUC ≤ 1,3) de avacopan o su principal metabolito M1; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

Avacopan no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, la exposición plasmática de avacopan es similar entre pacientes con insuficiencia renal y sujetos sanos. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en función de la función renal.

Avacopan no se ha estudiado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA con una TFGe inferior a 15 ml/min/1,73 m², que estén en diálisis, necesiten diálisis o recambio plasmático.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

A fecha 23/01/2022 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline - PubMed con el descriptor "avacopan" y filtrando por tipo de artículo "Clinical Trial", localizando dos ensayos clínicos en fase II (Jayne et al., 2017; Merkel et al., 2020) y un ensayo pivotal fase III (Jayne et al., 2021).

- El estudio de Jayne et al., 2017 (NCT01363388, CL002_168) es un ensayo clínico fase II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que tiene el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de avacopan en vasculitis asociadas a ANCA. (18)
- El estudio de Merkel et al., 2020 (NCT02222155, CL003_168) es un ensayo clínico fase II, aleatorizado, ciego y controlado con placebo. Se realizó con el objetivo de evaluar la seguridad de dos dosis de avacopan en VAA. (19)
- El estudio de Jayne et al., 2021 (ADVOCATE, NCT02994927) es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con doble enmascaramiento y controlado con prednisona. El objetivo fue evaluar el uso de avacopan como reemplazo de la pauta de retirada de corticoides en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA. (20)

Actualmente, se dispone de los informes CDER de la FDA, publicados en octubre de 2021, basado en el ensayo clínico fase III, ADVOCATE; el EPAR de la EMA, publicado el 26 de enero de 2022, que incluye el ensayo pivotal ADVOCATE, y los dos ensayos fase 2: CL002_168 y CL003_168.

El ensayo clínico pivotal ADVOCATE (20) es el que se desarrollará en este informe de evaluación de avacopan.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

| Tabla nº 5.1 Variables empleadas en el ensayo clínico ADVOCATE (4), (20) | | | |
|---|---|--|---------------------------------|
| EFICACIA | Enunciado (1) | Descripción (2) | Variable intermedia o final (3) |
| Variable principal a | Evaluar la remisión de la enfermedad en semana 26 | <p>En base al <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> v.3 (BVAS), una escala que permite evaluar la actividad de la enfermedad, que puntúa 9 ítems correspondientes a los síntomas generales y la afectación de 8 diferentes órganos, además de una categoría "otros"; implicados en el espectro de las manifestaciones clínicas de las vasculitis (21, 22). La escala abarca una puntuación entre 0 y 63, teniendo los valores más elevados indicación de mayor actividad de la enfermedad (20).</p> <p>La remisión de la enfermedad se define como lograr una puntuación de BVAS=0, no tomar glucocorticoides dentro de las 4 semanas anteriores a la semana</p> | Intermedia |

| | | | |
|-----------------------|--|--|------------|
| | | 26 y ningún BVAS > 0 durante las 4 semanas anteriores a la semana 26. | |
| Variable principal b | Evaluar la remisión sostenida de la enfermedad | <p>La remisión sostenida se define como: la remisión de la enfermedad en la semana 26, sin recaída de la enfermedad entre las semanas 26 y 52 (BVAS de 0 y sin necesidad de tomar glucocorticoides) (20,21) y remisión de la enfermedad en la semana 52 (definida como BVAS de 0 y no administración de GC para la VAA en las 4 semanas anteriores).</p> <p>No se considera remisión mantenida si hubo remisión en la semana 24 y recaída posteriormente. Se define recaída como el retorno de la actividad de la vasculitis sobre la basal de al menos un elemento principal de BVAS, al menos tres elementos menores de BVAS o uno o dos elementos menores de BVAS durante al menos dos visitas consecutivas (20).</p> | Intermedia |
| Variable secundaria a | Evaluación de los cambios en calidad de vida | Se evaluó mediante los cuestionarios <i>Short Form-36 v.2</i> (SF-36 v2) y el cuestionario EuroQol- 5 dimensiones- 5 niveles (EQ-5D-5L), cuestionario que consta de dos partes, el sistema descriptivo y la Escala Visual Analógica (EVA). Las puntuaciones de los componentes del SF-36 v2 y la puntuación EQ-5D-5L puntúan entre 0 y 100, siendo las puntuaciones más altas indicativas de mejor calidad de vida (20) de 0 (peor salud) a 1 (mejor salud). | Final |
| Variable secundaria b | Evaluación de la función renal | Evaluación de los cambios en los parámetros de la enfermedad renal, incluida la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), la albuminuria y la excreción urinaria de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) en pacientes con enfermedad renal activa al inicio del estudio con CCX168 más rituximab o ciclofosfamida/azatioprina, en comparación con prednisona más rituximab o ciclofosfamida/azatioprina (20) | Intermedia |
| Variable secundaria c | Evaluación del daño acumulado | Medido mediante el Vasculitis Damage Index (VDI), con valores entre 0 y 64, siendo los valores | Intermedia |

| | | | |
|-----------------------|--|--|--|
| | | más elevados los que reflejan mayor daño. | |
| Variable secundaria d | Tiempo hasta recaída o evento | <p>Proporción de pacientes que experimentan recaída y tiempo para la misma, después de haber logrado previamente la remisión en la semana 26.</p> <p>Una recaída se definió como el empeoramiento de la enfermedad después de haber alcanzado previamente una puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS) de 0, que involucra uno o más elementos principales en el BVAS, tres o más elementos menores en el BVAS, o uno o dos elementos menores en el BVAS registrados en dos visitas consecutivas.</p> | Intermedia |
| SEGURIDAD | Enunciado (1) | Descripción (2) | Variable intermedia o final (3) |
| Variable principal | Toxicidad inducida por glucocorticoides (GTI) durante las primeras 26 semanas. | <p>El índice acumulativo de toxicidad por glucocorticoides (GTI) se compone de mediciones individuales que incluyen el índice de la masa corporal (IMC), tolerancia a la glucosa, presión arterial, lípidos, miopatía por esteroides, toxicidad cutánea, neuropsiquiátrica e infecciones.</p> <p>Medido mediante la escala de empeoramiento acumulativo (CWS) (0-410) y la escala de mejora agregada (AIS) (-317 a 410). En ambas escalas, una puntuación más alta indica una mayor gravedad de los efectos tóxicos (4), (20).</p> | Intermedia |

(1) Definición abreviada de la variable (nombre que ha recibido en el ensayo)

(2) Descripción detallada de la variable. En caso de expresarse en escalas de puntuación numéricas es importante indicar la extensión (ej. escala de 1 a 100). Si se expresa en categorías, indicar el número de categorías

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 5.2 Resultados de eficacia del estudio ADVOCATE (20):

Referencia: Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2021; 384(7):599-609. doi:10.1056/NEJMoa2023386

- **Nº de pacientes:** 331 pacientes fueron aleatorizados 1:1; 166 recibieron avacopan y 165 fueron asignados a recibir prednisona, recibiendo 164.

- **Diseño:** Estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con control activo (prednisona), multicéntrico.

- **Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:**

El grupo experimental recibió avacopan 30 mg dos veces al día, y además un placebo que simulaba a la prednisona en

tapering. El grupo control recibió prednisona en tapering y un placebo que simulaba avacopan. Todos los pacientes incluidos recibieron, además, tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida seguida de azatioprina, o rituximab. Se estratificó a los pacientes en función del estadio de la vasculitis (recién diagnosticada vs. recaída), estado ANCA (antiproteinasas 3 positivo o antimieloperoxidasa positivo), y el tratamiento inmunosupresor concomitante (que es decidido por el investigador al inicio del ensayo y se mantiene durante el mismo, CYC oral, CYC IV o RTX).

-Criterios de inclusión: diagnóstico clínico de granulomatosis con poliangeítis (GPA) o poliangeítis microscópica (PAM); edad > 18 años (en los casos en los que se aprobó, se podían incluir también adolescentes de 12 a 17 años), nuevo diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA o en recaída, pacientes que requieren tratamiento con ciclofosfamida o rituximab; test positivo para anti-PR3 o anti-MPO; evidencia de enfermedad activa determinada a través de la escala BVAS, al menos un ítem mayor, tres menores, o dos ítems renales de proteinuria y hematuria; TFGe ≥ 15 mL/minuto/1,73 m² (según MDRD).

-Criterios de exclusión: embarazo o lactancia; hemorragia alveolar que requiere ventilación pulmonar invasiva; otras enfermedades autoinmunes (incluyendo granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, lupus sistémico eritematoso, vasculitis IgA, vasculitis reumatoide, síndrome de Sjögren, vasculitis crioglobulinémica y enfermedad antimembrana basal glomerular); recambio plasmático o necesidad de diálisis en las 12 semanas previas al cribado; trasplante renal; haber recibido en las 12 semanas previas al cribado: ciclofosfamida, anti-TNF; en las 4 semanas previas al cribado haber recibido glucocorticoides, a dosis > 3.000 mg de metilprednisolona (o equivalente), o durante más de seis semanas previo al cribado más de 10 mg de prednisona (o equivalente) diarios; haber recibido en las 52 semanas previas al cribado rituximab o inductores potentes de CYP3A4; en las 12 semanas previas al cribado: insuficiencia cardíaca congestiva que requiriera prescripción de medicación, angina inestable, arritmia, infarto de miocardio o ictus; en los 5 años previos al cribado: historia de cáncer (excepto carcinoma basocelular escamoso, o in situ, como de mama completamente resecado); evidencia de tuberculosis o hepatitis B, hepatitis C o VIH en las 6 semanas previas al screening; enfermedad hepática (ALT, AST o fosfatasa alcalina > 3 veces el LSN), alteraciones hematológicas como recuento de leucocitos < 3.500/ μ L, recuento de neutrófilos <1.500/ μ L, o recuento de linfocitos <500/ μ L o coagulopatías o trastornos hemorrágicos, electrocardiograma anormal durante el screening; hipersensibilidad conocida avacopan o sus excipientes.

- Objetivo principal: evaluar la eficacia de avacopan para inducir y mantener la remisión en pacientes con vasculitis activa asociada a ANCA, cuando se utiliza con CYC seguida de AZA, o con RTX.

-Pérdidas: 15 discontinuaron tratamiento en el brazo avacopan, 12 en el brazo prednisona.

-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar modificado, establecido como la población asignada aleatoriamente que al menos ha recibido una dosis de medicación del ensayo. Se realiza un análisis de superioridad y de no inferioridad.

- Cálculo de tamaño muestral: Se estimó que una muestra de 150 pacientes en cada grupo para otorgar una potencia de al menos el 90% y del 85% para detectar aproximadamente un 18% de superioridad en la proporción de pacientes que alcanzan la remisión clínica en las semanas 26 y 52, respectivamente (cálculo en base a estimación para el grupo control del 60% en la semana 26 y 45% en la semana 52) para demostrar la no inferioridad de avacopan con respecto a la prednisona en el objetivo primario de obtener remisión en la semana 26; asumiendo un margen de no inferioridad de -20% y una incidencia de remisión en el grupo de prednisona del 60% y con una significación estadística sobre la base de un error de tipo I unilateral de 0,025.

No se controló el error tipo I para las variables secundarias.

Los análisis de eficacia se realizaron por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP). Todos los pacientes aleatorizados se incluyeron en la población ITT. El análisis en la población ITT se considerará el análisis primario. La población PP incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y no tienen desviaciones del protocolo que podrían afectar significativamente la interpretación de los resultados de la evaluación primaria. La inclusión/exclusión de los pacientes de la población PP fue documentado y determinado antes del bloqueo y desenmascaramiento de la base de datos

Resultados

Variable binaria análisis de superioridad

| Variable evaluada en el estudio | Avacopan N=166 | Control N=164 | RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto | p | NNT (IC 95%) |
|---------------------------------|-------------------|------------------|---|----------|-----------------|
| Remisión en semana 26 | 120 (72,3%) | 115 (70,1%) | 3,4% (IC95: -6% a 12,8%) | p>0,05* | - *** |
| Remisión mantenida semana 52 | 109 (65,7%) | 90 (54,9%) | 12,5% (IC95: 2,6% a 22,3%) | p<0,05** | 9 (5 a 333) |

* el estudio calcula p<0,001 para el estudio de no inferioridad y p=0,24 para el de superioridad

** el estudio calcula p<0,001 para no inferioridad y p=0,007 para superioridad

*** al no tener significación estadística, el NNT se calcula

Nota: El protocolo establece que el análisis de la variable principal se basaría en el método estratificado de puntuación híbrida de Newcombe para la diferencia común en proporciones. El análisis de la variable principal se basó en la prueba de puntuación de resumen estratificada y la estimación de la diferencia común en proporciones. La puntuación resumida de la diferencia común en las tasas de remisión (Agresti 2013) se determinó mediante el uso de pesos de estrato de varianza inversa y límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntuación) para la diferencia común en las tasas de remisión. Los resultados que comparan diferentes métodos de análisis estratificados muestran que el método de puntuación resumida proporciona resultados sólidos para los datos del estudio RAVE (Stone et al, 2010), que es similar a este estudio. De acuerdo con ello, la diferencia común en la tasa de remisión a la semana 26 es de 3,4 (IC: -6,0-12,8; p<0,001 para no inferioridad y a la semana 52 es de 12,5 (IC 95%: 2,6-22,3) p<0,001 para no inferioridad y p=0,007 para superioridad (4).

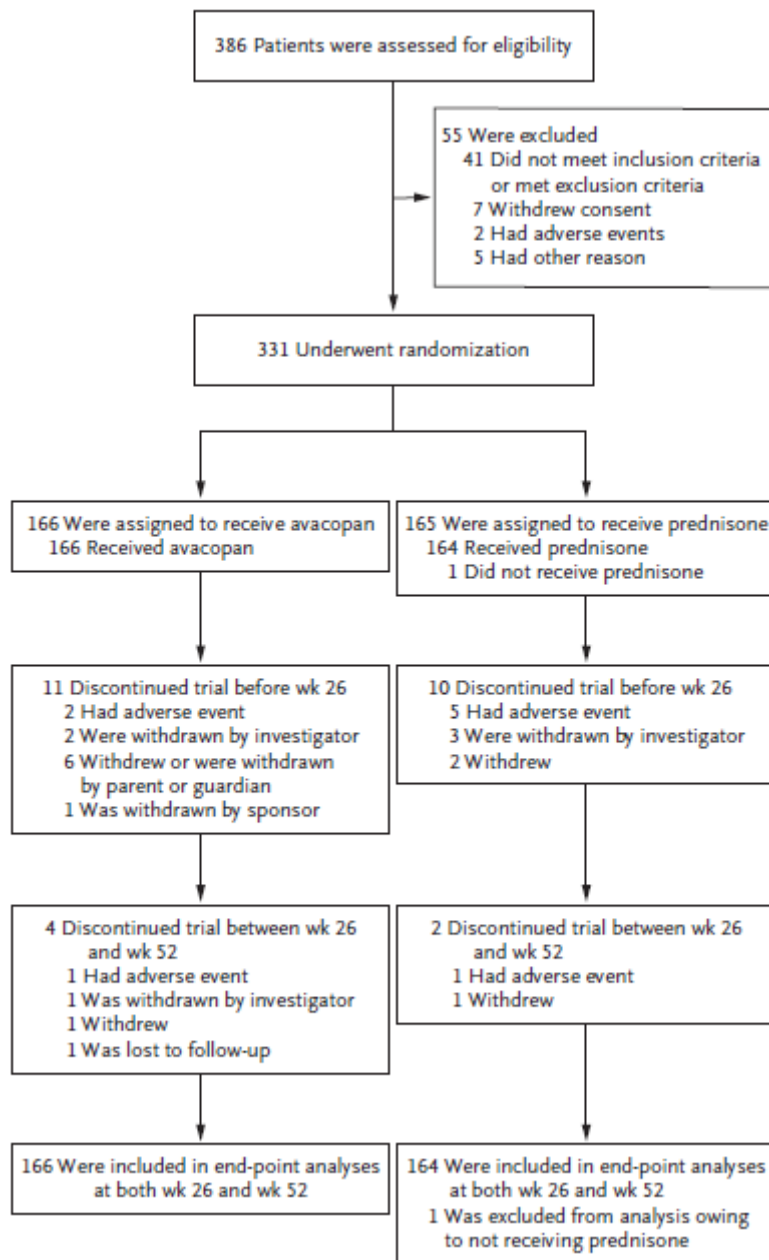


Figura 2. Diagrama de seguimiento de los pacientes del ensayo ADVOCATE (20). Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2021;384(7):599-609. doi:10.1056/NEJMoa2023386

Una variable secundaria analizada fue el tiempo hasta la recaída (figura 2) La razón de riesgo para la recaída después de la remisión (avacopan frente a prednisona) fue de 0,46 (IC del 95 %, 0,25 a 0,84). Un total de 16 de 158 pacientes (10,1 %) en el grupo de avacopan y de 33 de 157 pacientes (21,0 %) en el grupo de prednisona tuvieron recaídas (20).

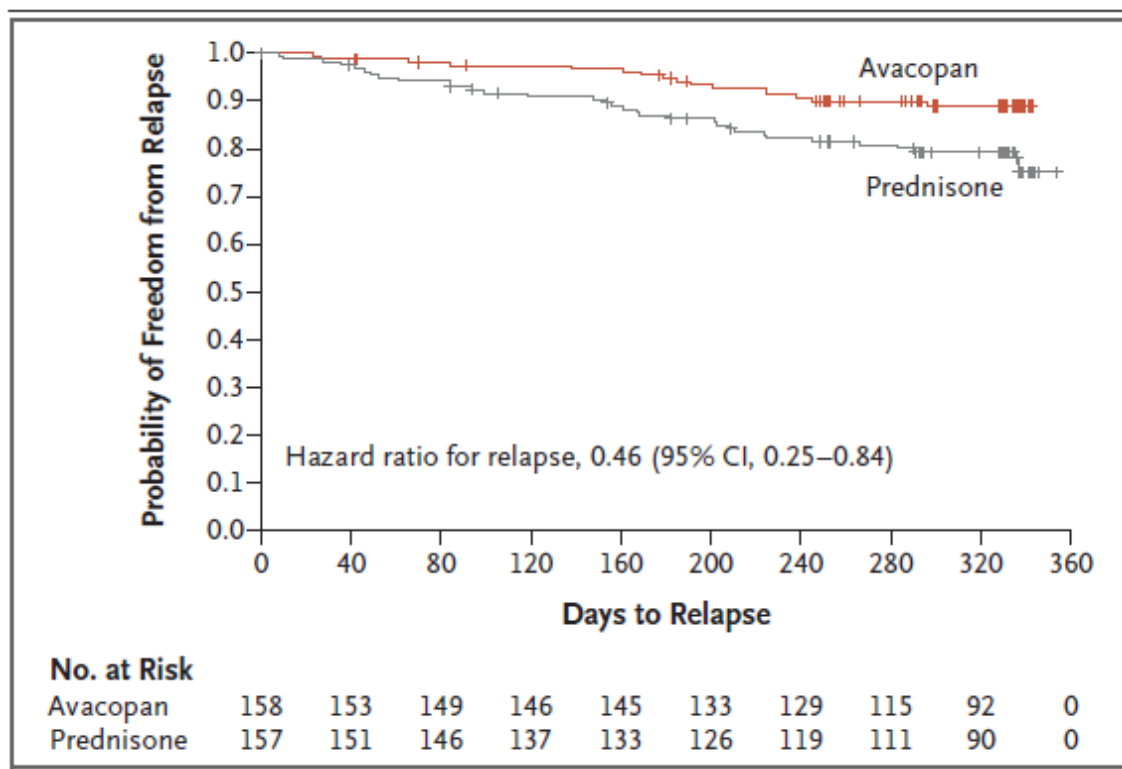


Figura 3. Kaplan-Meier Plot. Tiempo hasta evento o recaída. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2021;384(7):599-609. doi:10.1056/NEJMoa2023386

Evaluación de la función renal.

Cabe señalar que los criterios de valoración secundarios sobre la recaída y el cambio en la TFGe no se realizaron entre grupos aleatorizados, ya que las recaídas solo se compararon entre sujetos con remisión inicial y el cambio en la TFGe solo entre sujetos que tenían enfermedad renal al inicio del estudio.

En pacientes con enfermedad renal, el aumento medio de la TFGe desde el inicio hasta la semana 52 fue de 4,1 ml/min/1,73 m² en el grupo control y de 7,3 ml/min/1,73 m² en el grupo de avacopan. Se trata de una diferencia en la TFGe de alrededor de 3 ml/min/1,73 m² entre los brazos del estudio. El valor inicial de TFGe era de 56,6 ml/min/1,73 m² en el grupo rituximab y 42,9 ml/min/1,73 m² en el grupo ciclofosfamida/azatioprina. La reducción media de la proteinuria fue -77 para la prednisona y -74 para avacopan (4).

Evaluación del daño acumulado.

Con respecto al índice de daño por vasculitis (VDI), ambos grupos de tratamiento mostraron un aumento medio similar en el cambio de LSM (media de mínimos cuadrados) en VDI desde el inicio hasta la semana 52 (1,17 en el grupo de avacopan y 1,15 en el grupo comparador) (4).

Evaluación de los cambios en calidad de vida.

Se determinó el cambio desde el inicio durante 52 semanas en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medida por los dominios y las puntuaciones de los componentes de la escala analógica visual (VAS) SF-36v2 y EQ-5D-5L y el índice de escala de salud.

Los cambios en la CVRS (HRQoL, por sus siglas en inglés) se evaluaron con base a los formularios SF-36 v2 y EuroQuality of Life-5 Domains-5 Levels (EQ-5D-5L) en el grupo avacopan en comparación con el grupo control. La CVRS aumentó notablemente en ambos brazos de tratamiento durante el estudio y las diferencias en la mejora entre los brazos fueron pequeñas. Considerando la determinación de la CVRS con el cuestionario SF-36 v2, el grupo de avacopan tuvo resultados estadísticamente significativos mejores en la puntuación de SF-36-PCS en las semanas 26 y 52; pero no en el dominio SF-36 MCS (aumento de 11,4 puntos vs. 7,2 en la semana 26 y 13,7 vs. 9,5 en la semana 52). Los resultados fueron, en general, similares en los pacientes tratados con rituximab y ciclofosfamida/azacitidina.

En el momento del análisis primario predefinido (cambio desde el inicio hasta la semana 52), la mejora en la CVRS medida por el EQ-5D-5L fue mayor en el grupo de avacopan que en el grupo control. La CVRS determinada mediante el cuestionario EQ-5D-5L - durante el estudio en ambos brazos del estudio; sin embargo, las diferencias entre los brazos de avacopan y grupo control fueron -, y similares en los grupos rituximab y ciclofosfamida del estudio. Las diferencias entre los brazos del estudio en el cambio desde el inicio hasta la semana 52 en el EQ-5D-5L VAS fueron 4,7 en el grupo rituximab y 7,9 en el grupo ciclofosfamida desde los valores iniciales de 63,2 y 64,6 en el grupo rituximab y 63,7 y 67,9 en el grupo ciclofosfamida (4).

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El ensayo ADVOCATE (20) es un ensayo multicéntrico, aleatorizado 1:1, doble ciego, en el que se estudia la superioridad y no inferioridad de avacopan frente a un comparador, prednisona. Los pacientes son aleatorizados a brazo tratamiento: avacopan, recibiendo un placebo que simula los corticoides; o a brazo control: corticoides y un placebo que simula avacopan. El tratamiento se mantiene durante 52 semanas y posteriormente se realiza un seguimiento durante 8 semanas más (figura 3 diagrama de seguimiento). Todos los pacientes, además, reciben por protocolo o bien ciclofosfamida (oral o iv) seguida de azatioprina, o bien rituximab. Además, los investigadores son instruidos para no administrar glucocorticoides adicionales a los pacientes en el ensayo, en la medida de lo posible.

Los pacientes son estratificados en función del estadio de la vasculitis (recién diagnosticada/recaída), el ANCA (antiproteinasa 3 positivo o antimieloperoxidasa positivo), y el tratamiento inmunosupresor (que es decidido por el investigador al inicio del ensayo y se mantiene durante el mismo). Posteriormente son aleatorizados utilizando una ratio 1:1.

Se lleva a cabo un análisis por intención de tratar en el cual solo son recogidos los pacientes que han llegado a iniciar al menos una dosis del tratamiento de ensayo.

El estudio planteado pretende evaluar la eficacia de avacopan en términos de no inferioridad; en la variable de eficacia en semana 26 y 52 asumiendo un margen de no inferioridad (delta) de -20% y una incidencia en la remisión del grupo de prednisona de un 60%. También se evaluó la superioridad frente a prednisona en las variables de eficacia en semana 26 y 52.

La variable principal del estudio, se basa en una escala de medida de la actividad de la enfermedad: Birmingham Vasculitis Activity Score v.3 (BVAS), que gradúa entre 0 y 63, teniendo los valores más elevados indicación de mayor actividad de la enfermedad (20). Así, se considera una variable dicotómica ya que remisión es considerado un BVAS=0.

BVAS es calculada en la semana 26 y en la semana 52. Por tanto, se evalúa remisión en semana 26, considerándose que ha remitido si BVAS=0 y no ha habido administración de corticoides en

las cuatro semanas previas a la semana 26. En semana 52, BVAS se mide para calcular la remisión sostenida, definida como la remisión en la semana 26 sin recaída en la semana 52 (BVAS=0 y no tomar glucocorticoides).

El ensayo pivotal, ADVOCATE (20) cuenta con algunas limitaciones en su diseño que deben tenerse en cuenta para la interpretación de los resultados:

- El estudio excluye poblaciones de pacientes sobre los que no es posible realizar conclusiones sobre la eficacia y la seguridad de avacopan. Se excluyeron pacientes con GPA o PAM muy grave (hemorragia alveolar que requiere soporte de ventilación pulmonar invasiva), pacientes con TFGe <15 mL/min/1,73 m² o necesidad de diálisis o recambio plasmático y aquellos con insuficiencia hepática grave, así como pacientes con enfermedad no activa o leve.
- Se excluyeron también otras enfermedades autoinmunes (incluyendo granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, lupus sistémico eritematoso, vasculitis IgA, vasculitis reumatoide, síndrome de Sjögren, vasculitis crioglobulinémica y enfermedad antimembrana basal glomerular).
- Para la inclusión de los pacientes en el estudio, el diagnóstico de VAA se realizaba a través de una prueba positiva de anticuerpos contra PR3 o MPO. Sin embargo, las sociedades científicas y la práctica clínica habitual consideran estándar la realización de una biopsia.
- Prednisona se utiliza como comparador activo, y a pesar de considerarse adecuado, se permitió su uso tanto en el brazo control como en el experimental. Si bien los pacientes que recibieron avacopan con prednisona la reciben hasta semana 26, aproximadamente un tercio de los pacientes continúan con corticoides entre la semana 26 a la 52.
- La selección del tratamiento de inducción (RTX o CYC) fue a criterio del investigador.
- El tratamiento con avacopan continúa hasta la semana 26, mientras que otros tratamientos de inducción se discontinúan en semanas 4 (rituximab), 13 (ciclofosfamida intravenosa), 15 (ciclofosfamida oral). En el caso de los grupos tratados con ciclofosfamida, en semana 15 se inicia, además, azatioprina. Además, el tratamiento con corticoides, que se trata del brazo control, se discontinúa en la semana 20, mientras que el tratamiento con avacopan continúa hasta semana 52, dificultando la confirmación de que los resultados en semana 26 y semana 52 se deban al uso de avacopan.
- Los cuidados asistenciales especificados en el estudio son similares a los que se llevan a cabo en la práctica diaria, sin embargo, el periodo de seguimiento es bastante inferior, sólo durante 8 semanas una vez finalizadas las 52 semanas de tratamiento.
- La duración del tratamiento fue de 12 meses, por lo que no pueden establecerse conclusiones de seguridad y eficacia a mayor plazo.

Respecto a las variables utilizadas en el ECA:

- La variable de remisión de la enfermedad en la semana 26 no es la más óptima para demostrar la no inferioridad entre el brazo tratamiento y brazo control en cuanto a tasas de respuesta (4).
- En cuanto a la segunda variable principal de mantenimiento de la remisión en la semana 52, en el estrato CYC, los pacientes del brazo comparador recibieron AZA más placebo y en el brazo activo recibieron AZA más avacopán. En el estrato de RTX, el brazo de comparación recibió placebo y el brazo activo, avacopán. Se demostró la superioridad, promovida principalmente por la eficacia en el estrato de RTX. Por tanto, los comparadores son diferentes entre los estratos, y, como se ha mencionado anteriormente, la elección del estrato (CYC o RTX) se realizó a criterio del investigador.

Existen varios aspectos que dificultan una evaluación definitiva de la valoración del riesgo de lesión hepática grave por avacopán, entre ellos, la limitada base de datos de seguridad, numerosos factores de confusión y la incertidumbre de la magnitud del aumento del riesgo cuando se combina con otros fármacos hepatotóxicos, como CYC seguida de AZA.

| Tabla 5.2.b.1 ENSAYO ADVOCATE | | | |
|--|---|---|---|
| Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) | | | |
| Evaluaciones del riesgo de sesgo | | | |
| Item | Descripción (20) | Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación. | Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro) |
| Sesgo de selección | | | |
| Generación de la secuencia de aleatorización | Los pacientes fueron aleatorizados en ratio 1.1. Se estratificaron en función de el estadio de la vasculitis (recién diagnosticada/recaída), el ANCA (anti proteinasa 3 positivo o anti mieloperoxidasa positivo), y el tratamiento inmunosupresor (que es decidido por el investigador al inicio del ensayo y se mantiene durante el mismo). | Probablemente realizado | Bajo riesgo |
| Ocultación de la asignación | La aleatorización se realizó mediante un sistema centralizado de "Web-response system" (WRS), que utiliza un algoritmo de minimización para balancear ambos grupos. | Probablemente realizado | Bajo riesgo |
| Sesgo de realización | | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal | Doble ciego. los pacientes del grupo experimental recibieron avacopan y un placebo que simula los corticoides; y los pacientes del grupo control: corticoides y un placebo que simula avacopan | Probablemente realizado | Bajo riesgo |
| Sesgo de detección | | | |
| Cegamiento de los evaluadores | Doble ciego | Probablemente realizado | Bajo riesgo |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Doble ciego | Probablemente realizado | Bajo riesgo |
| Sesgo de desgaste | | | |
| Manejo de los datos de resultado incompletos | Discontinuación grupo intervención: (15/166) (9%) Discontinuación grupo control: (12/164) (7,3%) Ambos grupos discontinuaron por diversas causas | El porcentaje de discontinuación fue algo superior en el grupo intervención | Bajo riesgo |
| Sesgo de notificación | | | |
| Notificación selectiva de resultados | Análisis por intención de tratar y PP | Resultados expresados por ITT y PP. | Bajo riesgo |
| Otros sesgos | | | |
| | | | |

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Actualmente la terapia estándar de mantenimiento de la VAA tras una inducción a la remisión con el uso de inmunosupresores potentes, es la utilización de inmunosupresores con menor potencia (como azatioprina, micofenolato de mofetilo o metotrexato) junto con corticoides. El comparador utilizado en el estudio son los corticoides, ya que el objetivo del mismo es conseguir remisión en este tipo de vasculitis evitando el uso de corticoides, por su toxicidad (20). El tratamiento con corticoides se discontinúa en la semana 20 en el ensayo ADVOCATE (aunque en la práctica clínica a veces se continua hasta la semana 24 (10), mientras que el tratamiento con avacopan

continúa hasta semana 52, dificultando la confirmación de que los resultados en semana 26 y semana 52 se deban al uso de avacopan.

El comparador empleado, PDN, se puede considerar adecuado. Sin embargo, se permitió el uso de GC en ambos brazos, y se administraron en la mayor parte de los pacientes en el brazo

avacopán hasta la semana 26, y en aproximadamente un tercio desde la semana 26 a la 52. Si bien la media de dosis total en el grupo avacopán fue aproximadamente un tercio de la del grupo PDN considerando toda la duración del ensayo, la media de dosis total en ambos brazos fue muy similar entre las semanas 26 a 52 (es decir, para el mantenimiento de la respuesta, tanto los pacientes que recibían avacopán más terapia de fondo, como los que sólo estaban recibiendo terapia de fondo, precisaron dosis similares de GC). En el momento en que se diseñó el ensayo, no se había establecido consenso sobre el régimen de PDN más adecuado en pacientes con VAA, y RTX no estaba autorizado para el tratamiento de mantenimiento, pero se disponía de otras

opciones terapéuticas para el mantenimiento, como AZA o MMF, por lo que los pacientes del estrato de RTX podrían tener un tratamiento subóptimo a partir de los 6 meses de acuerdo con las recomendaciones actuales. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se permitió el uso de GC en ambos brazos del tratamiento, y se administraron en la mayor parte de los pacientes en el brazo avacopán

La pauta y dosis de avacopan es de 30 mg cada 12 horas, vía oral, como recoge la ficha técnica aprobada por la EMA y FDA.

A pesar de que las características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento estaban, en general, bien balanceadas éstas no fueron totalmente representativas de los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. En el apartado anterior se resumen los pacientes excluidos del estudio. Además, se dispone de pocos datos en adolescentes, y no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de avacopán en estos pacientes. La EMA ha concedido al TAC un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con

avacopán en uno o más grupos de la población pediátrica, si bien la GPA y la PAM son poco prevalentes en estos grupos etarios.

| 5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO ADVOCATE (20) | | |
|---|---------------|---|
| | SI /NO | JUSTIFICAR |
| ¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio? | si | Los glucocorticoides son un componente central en el manejo de VAA, especialmente en el contexto de afectación renal, pero son insuficientes por sí mismos. Para la vasculitis asociada a ANCA activa, las pautas de tratamiento actuales sugieren glucocorticoides comenzando con dosis altas seguidas de una reducción gradual de la misma. El comparador, los glucocorticoides, son utilizados durante 20 semanas (similar a la práctica clínica habitual), mientras que avacopan se recibe durante 52 semanas. |
| ¿Son importantes clínicamente los resultados? | si | Avacopan+terapia basal no fue inferior a prednisona+tratamiento de base en la semana 26 (a pesar de una dosis más baja de glucocorticoides en el avacopan brazo) con respecto a la inducción de la remisión y alcanzó la superioridad en la semana 52 para la remisión sostenida. La diferencia absoluta en la semana 52 es modesta, pero es estadísticamente significativa y de relevancia clínica (4). |
| ¿Considera adecuada la variable de medida utilizada? | no | No es evidente que la remisión en la semana 26 sea el momento óptimo y sensible para demostrar la no inferioridad entre los brazos experimental y control en las tasas de respuesta. El tratamiento con Avacopan se continuó hasta la semana 26, mientras que los otros componentes de la terapia de inducción se suspendieron en las semanas 4, 13 (15) y 20 para RTX, CYC IV (oral) y prednisona, respectivamente. RTX y CYC se incluyeron en ambos brazos; prednisona en el brazo comparador. Además, la terapia de mantenimiento con AZA ya se inició en la semana 15 |

| | | |
|---|----|--|
| | | en el estrato CYC en ambos grupos. Por estas razones, la interpretación de los resultados en la semana 26 no es sencilla, ya que no es evidente qué componentes del régimen de tratamiento han inducido las respuestas observadas (4). |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? | si | Las características basales de los pacientes incluidos representan una gran parte de los pacientes tratados en práctica clínica habitual. Sin embargo no se han estudiado pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 15 ml/min/1,73 m ² , que están en diálisis o trasplantados renales, siendo la gravedad de la disfunción renal inicial el principal factor que afecta supervivencia entre los pacientes con VAA. Asimismo, también se excluyeron del estudio pacientes con hemorragia alveolar que requiere ventilación pulmonar invasiva; otras enfermedades autoinmunes (incluyendo granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, lupus sistémico eritematoso, vasculitis IgA, vasculitis reumatoide, síndrome de Sjögren, vasculitis crioglobulinémica y enfermedad antimembrana basal glomerular). |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? | si | El estudio realizado se podría aplicar a la práctica clínica habitual, sin embargo, son necesarios más estudios para determinar una durabilidad del tratamiento con avacopan superior a 52 semanas, así como los efectos adversos a largo plazo. También es importante determinar las tasas de recaídas después de la semana 52 y si sería posible reintroducir el tratamiento con avacopan una vez producido la recaída. |
| Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio | si | Se trata del primer fármaco aprobado para esta indicación, por lo que es posible que las variables utilizadas en el estudio generen mayor evidencia si se utilizan a semanas posteriores, para realizar un mayor seguimiento del paciente. |

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El ensayo ADVOCATE (20) analiza la remisión de la enfermedad en semana 26 y en semana 52 (remisión mantenida). Los datos obtenidos en semana 26, no son estadísticamente significativos, ya que la reducción absoluta de riesgo, es de 3,4% con un intervalo de confianza (IC95%: -6% a 12,8%). Por tanto, estos resultados no demuestran significación clínica, ni estadística respecto al estudio de superioridad en semana 26. Sin embargo, se plantea también el análisis de no inferioridad en semana 26, con un delta del 20%, por lo que estos resultados muestran que, en este corte, avacopan no es inferior a prednisona.

En el caso de la evaluación de la eficacia en semana 52, se realiza un análisis de superioridad de avacopan, con una RAR del 12,5% (IC95: 2,6% a 22,3%), con una $p < 0,05$, por lo que avacopan se muestra superior estadística y clínicamente en la variable estudiada de eficacia frente a placebo. La diferencia absoluta en la semana 52 es modesta, pero estadísticamente sólida y de relevancia clínica (4).

Avacopán ha demostrado, de forma estadísticamente significativa, y frente a un régimen de disminución progresiva de dosis de PDN, no inferioridad en cuanto a la remisión de la enfermedad en la semana 26, y superioridad respecto al mantenimiento de la remisión de la enfermedad en la semana 52.

La escala empleada (BVAS v3) es una escala validada que mide y pondera diversas manifestaciones de las vasculitis, permitiendo estimar la morbilidad y el pronóstico de la enfermedad. Dichas variables se pueden considerar clínicamente relevantes. Sin embargo, la diferencia absoluta entre los brazos de tratamiento para la remisión en la semana 26 es muy modesta (3,4%) y no se alcanzó la superioridad frente al grupo comparador; y la diferencia absoluta entre los tratamientos en la semana 52 no fue grande (12,5%). Las diferencias entre brazos en cuanto a las puntuaciones de la EVA fueron estadísticamente significativas únicamente en la semana 52 de tratamiento, no así en la semana 26. Esta diferencia supone una mejora en la

calidad de vida a largo plazo y es clínicamente significativa; sin embargo, lo deseable sería una mejora más temprana.

Asimismo, se ha evaluado la calidad de vida de los pacientes, cambio desde el inicio durante 52 semanas en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medida por los dominios y las puntuaciones de los componentes de la escala analógica visual (VAS) SF-36v2 y EQ-5D-5L y el índice de escala de salud. En el momento del análisis primario predefinido (cambio desde el inicio hasta las 52 semanas), la mejora en la CVRS medida por el EQ-5D-5L fue mayor en el grupo de avacopan que en el grupo de comparación. Además, el grupo de avacopan del estudio tuvo resultados estadísticamente significativamente mejores en la puntuación de SF-36-PCS a las 52 semanas y ya a las 26 semanas; pero no en el SF-36 MCS (4).

Por otro lado, el empleo de avacopan ha permitido la reducción de dosis de prednisona desde 3.655 mg a 1.349 mg si comparamos el grupo control con respecto al grupo de estudio (20), reduciéndose de forma estadísticamente significativa la toxicidad inducida por glucocorticoides (20), -14,2% (IC95%: -23,6% -4,8%).

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de estudios de equivalencia publicados a fecha de septiembre de 2023.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Actualmente no existen estudios que valoren si presenta o no alternativas terapéuticas equivalentes. El comparador empleado en el ensayo pivotal es el glucocorticoide prednisona (4).

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Llevamos a cabo una búsqueda en PubMed el día 10 de septiembre de 2023 con los siguientes términos: "ANCA AND systematic review AND avacopan", aparece los siguientes resultados.

1-. Torp, C. K., Brüner, M., Keller, K. K., Brouwer, E., Hauge, E. M., McGonagle, D., & Kragstrup, T. W. (2021). Vasculitis therapy refines vasculitis mechanistic classification. *Autoimmunity reviews*, 20 (6), 102829. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102829> (25)

Tiene el objetivo de analizar la evidencia de la clasificación inmunológica mecanística de las vasculitis, revisando el mecanismo de acción de los fármacos implicados en el tratamiento de la misma. Comenta que el inhibidor del receptor C5a, avacopan, se evaluó en el ensayo CLEAR como reemplazo potencial de los glucocorticoides en pacientes con VAA recién diagnosticados y con recaídas. Los pacientes estaban recibiendo terapia con ciclofosfamida/azatioprina o rituximab concomitantemente con avacopan o glucocorticoides. Avacopan cumplió con los criterios de no inferioridad y el estudio concluyó que es efectivo como reemplazo de la terapia con glucocorticoides.

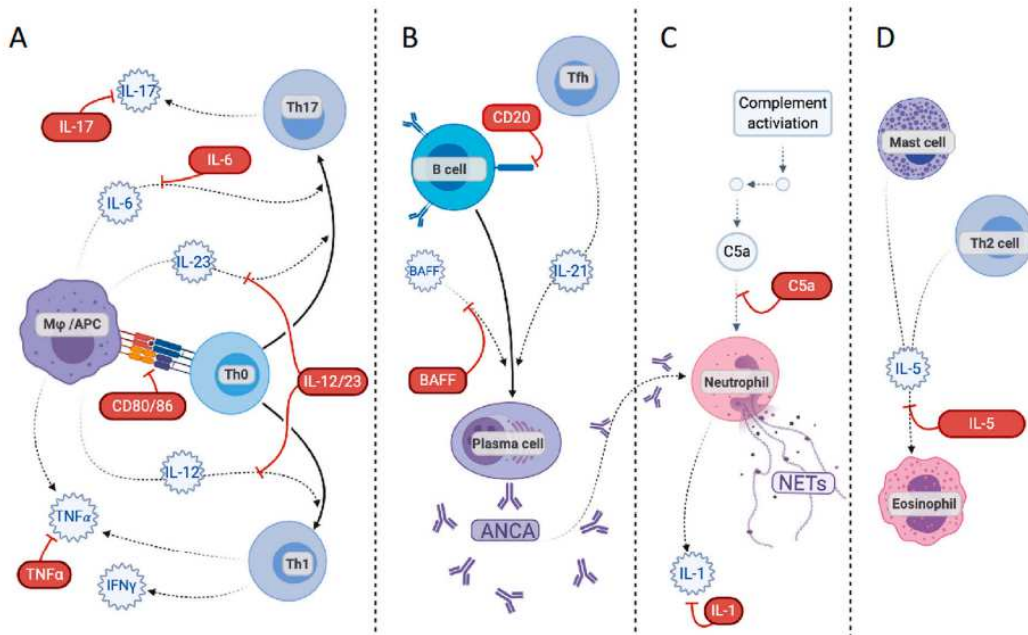


Figura 4. Resumen de las vías inmunológicas a las que se dirigen los fármacos utilizados para tratar las vasculitis. A) Ilustración de interacciones importantes de macrófagos/APC, incluida la diferenciación de células Th en células Th1 y células Th17. B) Ilustración de células B que se diferencian en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos. C) Ilustración de activación del complemento y estimulación de neutrófilos. D) Ilustración de la estimulación con IL-5 de granulocitos eosinófilos. Th; ayudante. PCA; célula presentadora de antígeno. TNF; factor de necrosis tumoral. IFN; interferón DISCOS COMPACTOS; grupo de diferenciación. BAFF; Factor activador de células B. ANCA; anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos. redes; trampas extracelulares de neutrófilos.

2-. Walters, G. D., Willis, N. S., Cooper, T. E., & Craig, J. C. (2020). Interventions for renal vasculitis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD003232. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003232.pub4> (26)

Con el objetivo de evaluar los beneficios y riesgos de los fármacos empleados actualmente en el tratamiento de las vasculitis. Muestra resultados preliminares de avacopan en los ensayos anteriores a su comercialización. Estudio CLEAR 2013 informó que la TFGe media a los tres meses para los pacientes que recibieron avacopan fue de $56,1 \pm 5,2$ ml/min/1,73 m² y de $52,8 \pm 3,6$ ml/min/1,73 m² para los que recibieron prednisolona. No se informaron muertes en ninguno de los grupos. La remisión (avacopan: 7/21; prednisolona: 8/20) y la recaída (avacopan: 3/22; prednisolona: 2/23) fueron similares.

3-. Arzoun H, Srinivasan M, Thangaraj SR, Thomas SS, Yarema A, Lee B, Mohammed L. Recent Advancements in the Management of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Feb 1;14(2): e21814. (27)

La vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) es una afección autoinmune multisistémica rara que causa inflamación de los vasos sanguíneos pequeños y medianos y se observa con mayor frecuencia en la población geriátrica. La vasculitis asociada a ANCA (AAV) se caracteriza típicamente como vasculitis necrosante e incluye granulomatosis con poliangeítis (GPA), poliangeítis microscópica (PAM) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA). La tasa de mortalidad sigue siendo alta, siendo especialmente las enfermedades cardiovasculares, las infecciones y los tumores malignos las principales causas de muerte. Las opciones de tratamiento existentes dependen en gran medida del uso de GC, a menudo en combinación con ciclofosfamida (CYC); sin embargo, a medida que ha aumentado la multitud de efectos adversos asociados con estos agentes, se están realizando numerosos estudios para reducir no solo estos efectos nocivos sino también mejorar las tasas de remisión. Rituximab, avacopan, corticosteroides, incluyendo metilprednisolona en pulsos intravenosos, plasmaféresis, y la orientación inmunológica se encuentran entre los tratamientos emergentes. El propósito de esta

revisión es enfatizar la patogenia y las modalidades de tratamiento tradicionales y dar una idea de los avances recientes en el manejo de este trastorno en un intento de ahorrar los efectos adversos de las terapias convencionales y a la vez lograr mejores tasas de remisión con las terapias combinadas. Avacopan mostró ser superior en la remisión sostenida después de un seguimiento de 52 semanas en el ensayo ADVOCATE. Beneficios demostrados en el cambio de la albuminuria y las tasas de filtración glomerular estimadas en pacientes con VAA. También se han observado mejoras en la función renal. En resumen, como antagonista de C5aR, avacopan ofrece una alternativa única a GC.

4-. Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M. Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. Mod Rheumatol. 2023 Aug 25;33(5):982-989. doi: 10.1093/mr/roac114. PMID: 36112482. (28)

Para la inducción de la remisión, cuando se usa conjuntamente ciclofosfamida o rituximab y dosis de corticoids reducidas se reduce el riesgo de eventos adversos graves en comparación con la dosis estándar de glucocorticoide. Avacopan mejora la remisión sostenida a los 12 meses en comparación con glucocorticoides en dosis altas. Añadir recambio plasmático a la terapia de inducción de la remisión no reduce el riesgo de muerte, enfermedad renal terminal del riñón o la recaída. Para el mantenimiento de la remisión el rituximab reduce el riesgo de recaída comparado con azatioprina. El uso a largo plazo de rituximab o azatioprina reduce el riesgo de recaída que el uso a corto plazo.

5-. Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Luqmani RA, Tomasson G. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1-treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. RMD Open. 2023 Jul;9(3): e003082. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003082. PMID: 37479496; PMCID: PMC10364171. (29)

En esta revisión sistemática llegan a la conclusión que ciclofosfamida y rituximab muestran una eficacia similar para la inducción de la remisión, pero rituximab es más eficaz en recaídas de la enfermedad. Avacopan se puede utilizar para reemplazar el uso de corticoids. El uso de rituximab para el mantenimiento de la remisión está asociado con tasas de recaída más bajas que el uso de azatioprina. El tratamiento de mantenimiento prolongado con rituximab y azatioprina se asocia a menores tasas de recaídas.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 05/09/2023 se realizó búsqueda bibliográfica en pubmed con los siguientes términos: "indirect comparison AND avacopan", no obteniéndose ningún resultado.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- 1. American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation: Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis (2021) (30)**

Esta es la última versión disponible de la guía que incluye las recomendaciones del colegio de reumatólogos americano, en que se nombra al avacopan, como nueva molécula que se encuentra en ensayos clínicos, pero no se posiciona a su respecto a la espera de su salida al mercado.

2. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar 16: ard-2022-223764. doi: 10.1136/ard-2022-223764. Epub ahead of print. PMID: 36927642. (31)

Las recomendaciones del EULAR publicadas en 2022 incluyen el avacopan con nivel de evidencia 1b. Lo posicionan como alternativa a los GC en la inducción de la remisión, con especial interés en pacientes con riesgo de desarrollar o sufrir empeoramiento en las reacciones adversas relacionadas con los GC, o en aquellos con glomerulonefritis activa que estén sufriendo un deterioro veloz de la función renal. Sin embargo, las guías establecen que no hay evidencia de su uso a largo plazo, por lo que debería discontinuarse a los 6-12 meses de tratamiento.

3. Turgeon D, Bakowsky V, Baldwin C, Cabral DA, Clements-Baker M, Clifford A, Cohen Tervaert JW, Dehghan N, Ennis D, Famorca L, Fifi-Mah A, Girard LP, Lefebvre F, Liang P, Makhzoum JP, Massicotte-Azarniouch D, Mendel A, Milman N, Reich HN, Robinson DB, Ross C, Rumsey DG, Soowamber M, Towheed TE, Trudeau J, Twilt M, Yacyshyn E, Yardimci GK, Khalidi N, Barra L, Pagnoux C. CanVasc consensus recommendations for the use of avacopan in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2022 addendum. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Aug 1;62(8):2646-2651. doi: 10.1093/rheumatology/kead087. PMID: 36805625. (32)

El consenso de la Red Canadiense de Vasculitis, recomienda el uso de avacopan en la inducción de la remisión de GPA o MPA de nuevo diagnóstico o refractaria, en combinación con ciclofosfamida o rituximab. Establece que los corticoides deberían seguir un tapering descendente desde el inicio de avacopan hasta finalizar en la semana 4, y recomiendan que avacopan sea utilizado durante 1 año.

Además, estas guías plantean preguntas sobre el coste-efectividad del tratamiento, el subgrupo de pacientes que más se pueden beneficiar, que subgrupo de pacientes pueden ser tratados sin GC, la duración del tratamiento con avacopan y su seguridad a largo plazo. Plantea también si se trata de un fármaco eficaz en el tratamiento de AAV más severas, con función renal muy deteriorada (eGFR <15 ml/min/1.73 m²) o hemorragia alveolar difusa que requiera ventilación mecánica.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

1. A fecha 1/9/23 se ha publicado el **Informe de posicionamiento terapéutico (IPT)** (33), que evalúa la evidencia disponible sobre avacopan, basándose en el estudio ADVOCATE (20). El IPT resalta algunos aspectos sobre los resultados del estudio pivotal: en primer lugar, destaca que las dosis de GC utilizadas junto con avacopan no fueron controladas por el ensayo, si bien fueron menores que las utilizadas en el grupo control, no nos permiten conocer el esquema óptimo de tratamiento para estos pacientes. Además, el IPT apunta que la diferencia absoluta entre los brazos de tratamiento para la remisión en la semana 26 es muy modesta (3,4%), no alcanzándose superioridad; y que la diferencia absoluta entre los tratamientos en la semana 52 no fue grande (12,5%). Por

otro lado, no se controló el error tipo I en las variables secundarias, y por tanto su interpretación ha de realizarse con precaución.

A pesar de estas consideraciones, el IPT concluye “Con la evidencia disponible hasta el momento, en pacientes adultos con GPA o PAM grave y activa, con afectación orgánica y/o riesgo vital, en los que se pretenda inducir la remisión de la enfermedad o mantener dicha remisión, avacopan (administrado junto con GC a dosis bajas según indicación médica, y dentro de un esquema que también contenga RTX o CYC) podría considerarse como una alternativa al tratamiento con GC a las dosis altas habitualmente empleadas, especialmente si existen contraindicaciones a los GC o un mayor riesgo de presentar complicaciones graves si se administran GC a altas dosis o durante periodos prolongados de tiempo. Actualmente, no se dispone de datos sobre el uso de avacopan más allá de 52 semanas.”

2. **NICE** ha publicado, a fecha 21/09/2022 el informe de revisión de avacopan. Concluye que recomienda el uso de avacopan en pacientes con GPA y MPA activos graves, considerando que se trata de enfermedades raras y el beneficio de la disminución en el uso de corticoides (34).
3. **Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH)** ha emitido en agosto de 2023 una evaluación sobre avacopan, en que recomiendan no financiar avacopan por el sistema público. Esta decisión se basa en que RTX en la práctica clínica se utiliza como inducción y mantenimiento, sin embargo, en el estudio solo lo administran como inducción; por lo que hay no pueden establecer conclusiones sobre los resultados en este subgrupo de pacientes que no reciben RTX según práctica habitual. Además, consideran que hay incertidumbre sobre la importancia clínica de las diferencias entre los grupos de tratamiento para los resultados que evaluaron la función renal, la recaída, y el cuestionario de salud. Concluyen que no hay evidencia suficiente de que avacopan cumpla con las necesidades de los pacientes de reducir las dosis de corticoides y sus efectos secundarios (35).

5.4.3 Opiniones de expertos

Osman M, Cohen Tervaert JW and Pagnoux Christian. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. Expert Rev Clin Immunol. 2021 jul;17(7):717-726 (36)

En este artículo se resume la justificación de actuar sobre la vía del complemento en AAV. Se revisan los hallazgos preclínicos relevantes de fase I, II y III con énfasis en la eficacia y seguridad de avacopan, un nuevo inhibidor competitivo oral que interfiere con la unión de C5a a C5aR1 (CD88).

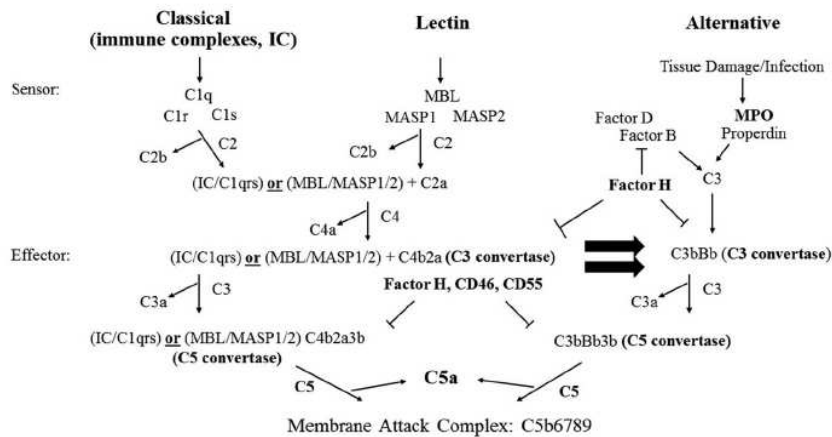


Figura 5. La activación del complemento da como resultado la liberación de C5a y la formación del complejo de ataque a la membrana. Los "sensores" para las vías clásica, de lectina y alternativa son diferentes: C1q proporciona esta función para la vía clásica y la lectina de unión a manosa (MBL) para la vía de la lectina. El sensor de la vía alternativa puede resultar de un cambio en el equilibrio, donde la mieloperoxidasa (MPO)/properdina o el factor B/D promueven la hidrólisis de C3, que son abundantes en las áreas de daño tisular o infección. La activación de las vías clásica/lectina da como resultado una activación amplificada de la vía alternativa (como probablemente presente en la vasculitis asociada a ANCA). El factor H, CD46 y CD55 son reguladores negativos importantes de las tres vías del complemento que a menudo están desreguladas en enfermedades, incluida la vasculitis asociada a ANCA. Tras la activación de la convertasa C5, el complejo de ataque a la membrana se forma en el sitio de activación, mientras que la liberación de C5a promueve el reclutamiento y la activación de las células inmunitarias.

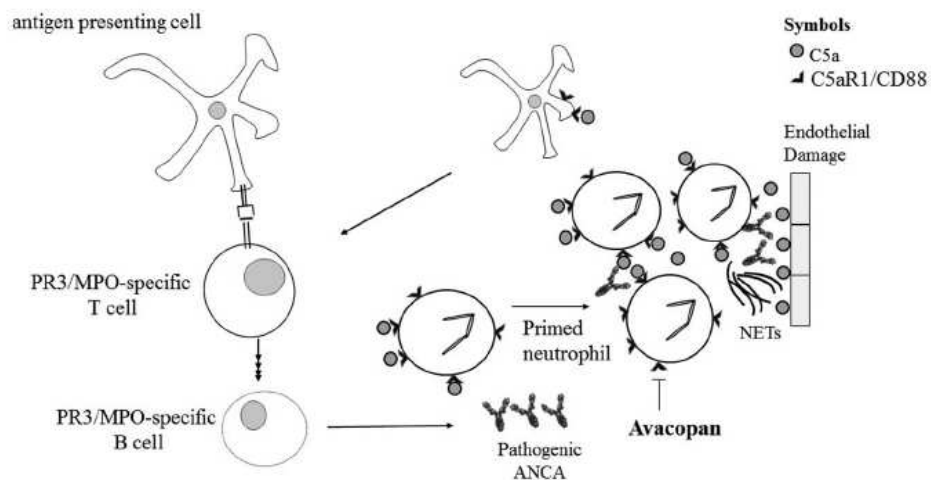


Figura 6. La activación de las vías del complemento da como resultado la liberación de C5a, lo que conduce al reclutamiento de neutrófilos, la desgranulación y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y el aumento del daño provocado por los neutrófilos, a través de C5aR1 (CD88). La activación de neutrófilos mediada por ANCA da como resultado la liberación de MPO, que promueve la activación de la vía alternativa del complemento y un ciclo de activación proinflamatorio a través de C5a/C5aR1. Los niveles elevados de C5a también reclutan células presentadoras de antígenos que captan componentes de neutrófilos, como PR3 y MPO, para facilitar una mayor producción de ANCA a través de células T específicas de PR3/MPO.

Con la enorme evidencia que respalda el papel de la vía del complemento en VAA, no es sorprendente que se hayan desarrollado e investigado agentes específicos dirigidos a esta vía. Avacopan (inicialmente investigado con el nombre de CCX168) es una molécula oral novedosa que interfiere selectiva y competitivamente con la unión de C5a a su receptor C5aR1 (Figura 6). Esta unión da como resultado una reducción de la activación de CD11b mediada por C5a, desgranulación de neutrófilos, explosión oxidativa y quimiotaxis. Administrado por vía oral a una

dosis de 30 mg dos veces al día, avacopan se absorbe rápidamente, con un nivel plasmático máximo alcanzado en 2 horas y un perfil de eliminación bifásico (después de aproximadamente 4 horas y 12 horas).

De los estudios CLEAR, CLASSIC y ADVOCATE se desprende que avacopan es uno de los primeros agentes eficaz y seguro en lograr reducir la exposición y toxicidad de GC. Datos sugieren que bloquear la vía del complemento podría ayudar a la recuperación renal en mayor medida de lo que se puede lograr con otras opciones terapéuticas disponible en la actualidad. Sin embargo, su acceso y coste inicial de este fármaco podría ser un factor limitante para su uso. Por otro lado, sería necesario determinar si avacopan es tan eficaz y seguro en pacientes con GPA y PAM ANCA negativos, en pacientes con las formas más graves de la enfermedad, como el síndrome pulmonar-renal.

Avacopan y otros antagonistas de C5aR1, como avdoralimab subcutáneo, o antagonistas de C5a, como el anticuerpo monoclonal IFX-1 intravenoso (vilobelimab; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03712345 and NCT03895801), también se están investigando en VAA, nefropatía por IgA, síndrome urémico hemolítico atípico, glomerulopatía C3, hidradenitis supurativa, penfigoide ampolloso, pioderma gangrenoso, pero también neumonía grave por COVID-19, sepsis o carcinoma cutáneo de células escamosas localmente avanzado o metastásico resistente/refractario y otros cánceres sólidos. De manera simplista, el bloqueo de algunos de los componentes de las vías del complemento podría considerarse para casi cualquier enfermedad inmunomediada que generalmente se trata con GC.

Mientras que el bloqueo de la proteína C5 con eculizumab está asociado con un riesgo específico de infecciones con bacterias encapsuladas, el uso del bloqueo de C5aR1 con fármacos como avacopan podría no serlo. Sin embargo, los datos a largo plazo siguen siendo necesarios para confirmar la ausencia de otros efectos secundarios de muy baja frecuencia, pero posiblemente más específicos, del bloqueo de cualquier proteína de la cascada del complemento en particular (33).

5.4.4 Otras fuentes.

En UpToDate (37), a fecha septiembre 2023, avacopan es posicionado como una alternativa que es utilizada por algunos autores para la inducción a la remisión de las crisis, pudiendo evitar el uso prolongado de corticoides en esta situación. La recomendación se basa en los ensayos en fase II y en el pivotal (20).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación y discusión de la seguridad clínica, nos apoyamos en los datos obtenidos en el ensayo pivotal, ADVOCATE (20), estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de avacopan en pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrofilos.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el estudio ADVOCATE (20) se describieron 116 efectos adversos graves en el grupo de pacientes que recibieron avacopan y 166 en el grupo de pacientes que fueron tratados con prednisona.

El efecto adverso grave más frecuente fue el empeoramiento de la vasculitis (10,2% en el grupo de avacopan y 14,0% en el grupo de prednisona). El porcentaje de pacientes con efectos adversos graves (excluyendo los eventos de vasculitis) fue del 37% en el grupo de avacopan y

39% en el grupo de prednisona. En el grupo avacopan se produjeron dos muertes (una debido al empeoramiento de vasculitis y otra debido a neumonía) y en el grupo de prednisona se produjeron cuatro muertes (infección fúngica generaliza, derrame pleural infeccioso, infarto agudo de miocardio, y una muerte de causa desconocida). Se informaron una infección letal y otra potencialmente mortal en el grupo de avacopan y dos de cada una en el grupo de prednisona. Se produjeron infecciones en el 13,3% de los pacientes tratados con avacopan y 15,2% en el grupo de prednisona (mediana de tiempo hasta infección fue de 126 días en el grupo de avacopan y 97 días en el grupo de prednisona). Infecciones oportunistas graves tuvieron lugar en el 3,6% y 6,7%, respectivamente. Asimismo, nueve pacientes en el grupo de avacopan padecieron eventos adversos graves a nivel hepático y seis de los pacientes tratados con prednisona, los cuales se resolvieron tras la retirada de la medicación. La incidencia de efectos adversos posiblemente relacionados con los glucocorticoides de acuerdo con los criterios EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo) fue del 66,3% en el grupo de avacopan y del 80,5% en el grupo de prednisona.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco avacopan en 166 pacientes para la indicación granulomatosis con poliangeítis al menos expuestos durante 52 semanas en estudios controlados. Entre ellos se presentan únicamente diferencias significativas, en el caso siguiente: efectos adversos potencialmente relacionados con glucocorticoides (endocrinos y dermatológicos).

| Referencia: Avacopan for the treatment of ANCA-Associated Vasculitis Jayne DRW, Merkel PA, MD, MPH, Schall TJ et al. N Engl J Med. 2021; 384(7):599-609 | | | | | |
|--|-----------------------|---------------------------|--|----------|---------------------------|
| Breve descripción del ensayo y diseño | | | | | |
| Resultados de seguridad | | | | | |
| Variable de seguridad evaluada en el estudio | Avacopan N=166 | Prednisolona N=164 | RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto * | P | NNH o NND (IC 95%) |
| -EA de cualquier grado | 98,8% (164) | 98,2% (161) | 0,6% (IC95: -2,0% a 3,3%) | p>0,05 | - |
| -EA severo* | 23,5% (39) | 25% (41) | -1,5% (IC95: -10,8% a 7,7%) | p>0,05 | - |
| -EA que amenaza la vida | 4,8% (8) | 8,5% (14) | -3,7% (IC95: -9,1% a 1,7%) | p>0,05 | - |
| -Muertes | 1,2% (2) | 2,4% (4) | -1,2% (IC95: -4,1% a 1,7%) | p>0,05 | - |
| -EA graves** | 42,2% (70) | 45,1% (74) | -3,0% (IC95: -13,7% a 7,7%) | p>0,05 | - |
| - EA grave relacionado con empeoramiento de la vasculitis | 10,2%(17) | 14%(23) | -3,8%(IC95:-10,8% a 3,3%) | p>0,05 | - |
| - EA grave no relacionado con empeoramiento de la vasculitis | 37,3%(62) | 39%(64) | -1,7%(IC95 :-12,2% a 8,8%) | p>0,05 | - |
| -Discontinuación de la medicación debido a un efecto adverso | 15,7%(26) | 17,7%(29) | -2,0%(IC95 :-10,1% a 6,0%) | p>0,05 | - |
| - Cualquier tipo de infección | 68,1%(113) | 75,6%(124) | -7,5%(IC95 :-17,2% a 2,1%) | p>0,05 | - |
| -Infección grave | 13,3%(22) | 15,2%(25) | -2%(IC95 :-9,5% a 5,6%) | p>0,05 | - |
| - Infección oportunista grave | 3,6%(6) | 6,7%(11) | -3,1%(IC95 :-7,9% a 1,7%) | p>0,05 | - |
| -Muerte debido a infección | 0,6%(1) | 1,2%(2) | -0,6% (IC95 :-2,7% a 1,4%) | p>0,05 | - |
| -Efecto adverso grave que da lugar a alteraciones de las pruebas de función hepática | 5,4%(9) | 3,7%(6) | 1,8%(IC95 :-2,7% a 6,2%) | p>0,05 | - |
| -EA potencialmente relacionado con glucocorticoides*** | 66,3%(110) | 80,5%(132) | -14,2%(IC95 :-23,6% a -4,8%) | p<0,05 | 7(4 a 21) |
| 1. Cardiovasculares | 43,4%(72) | 51,8%(85) | | p>0,05 | - |
| 2. Infecciones | 13,3%(22) | 15,2%(25) | -8,5%(IC95 :-19,2% a 2,3%) | p>0,05 | - |
| 3. Gastrointestinales | 1,8%(3) | 2,4%(4) | -2%(IC95% :-9,5% a 5,6%) | p>0,05 | - |
| 4. Psicológicos | 16,3%(27) | 23,8%(39) | -0,6%(IC95% :-3,7% a 2,5%) | p>0,05 | - |
| 5. Endocrinos | 13,9%(23) | 29,3%(48) | -7,5%(IC95%:-16,1% a 1,1%) | p<0,05 | 6 (4 a 15) |
| 6. Dermatológicos | 8,4%(14) | 17,1%(28) | -15,4%(IC95%:-24,1% a -6,7%) | p<0,05 | 12(6 a 67) |
| 7. Musculoesqueléticos | 11,4%(19) | 12,8%(21) | -8,6%(IC95% :-15,8% a -1,5%) | p>0,05 | - |
| 8. Oftalmológicos | 4,2%(7) | 7,3%(12) | 1,5% -1,4%(IC95% :-8,4% a 5,7%) -3,1%(IC95% :-8,1% a 1,9%) | p>0,05 | - |

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05
 Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.
 -Calculadoras/programas en web GENESIS: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

* Los eventos adversos severos se definieron como aquellos eventos que causaron incapacidad de un paciente para realizar sus actividades habituales.

** Los eventos adversos graves se definieron como cualquier evento adverso que resultó en la muerte, puso en peligro la vida inmediatamente, requiriendo o bien hospitalización prolongada, resultando en una discapacidad o incapacidad persistente o clínicamente significativa, o bien fue un evento importante que podría poner en peligro al paciente o podría haber requerido una intervención para prevenir cualquiera de los anteriores.

*** Basados en los criterios EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo).

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No disponemos de ensayos clínicos comparativos con objetivos principales de seguridad. Los datos de seguridad del ensayo pivotal se encuentran en el apartado anterior.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

-Opiniones de expertos

Revisión de Osman M. 2021 et al. (36): No se ha visto un mayor riesgo de infecciones en comparación con el tratamiento estándar y el hecho de bloquear el receptor C5aR1 parece reducir el riesgo de desarrollar infecciones por organismos encapsulados como *Neisseria meningitidis* (hecho que sucede con eculizumab, que inhibe la escisión de C5 en C5a y C5b). Sin embargo, son necesarios más datos para confirmar la ausencia de efectos adversos más específicos resultantes del bloqueo de esta proteína del complemento.

-Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados con avacopan en mujeres embarazadas que informen de un riesgo asociado al uso del fármaco.

En estudios de reproducción en animales, la administración oral de avacopan a hámsteres y conejas preñadas durante el período de organogénesis no produjo evidencia de daño fetal con exposiciones de hasta aproximadamente 5 y 0,6 veces, respectivamente, la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 30 mg dos veces al día. Avacopan provocó un aumento en el número de abortos en conejos con una exposición de 0,6 veces la MRHD.

Se desconoce el riesgo basal de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo basal estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Lactancia: No hay datos disponibles sobre los efectos de avacopan en el lactante o en la producción de leche. Se desconoce si avacopan se excreta a través de la leche materna. Avacopan se ha detectado en el plasma de crías de hámster amamantadas de madres tratadas con avacopan. Se deben considerar los beneficios en la salud y desarrollo del lactante junto con la necesidad clínica de avacopan de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante a causa de avacopan o de la afección materna subyacente.

Pediatría: La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos de avacopan aún no ha sido establecido.

Ancianos: De los 86 pacientes geriátricos que recibieron avacopan en el ensayo clínico ADVOCATE, 62 pacientes tenían entre 65 y 74 años y 24 tenían 75 años o más. No se

observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Avacopan no se ha estudiado en pacientes con vasculitis asociada a ANCA que están en diálisis.

Insuficiencia hepática: No se recomienda ajuste de dosis para pacientes con leve o moderada insuficiencia hepática. Avacopan no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Contraindicaciones: está contraindicado en pacientes con reacción de hipersensibilidad grave a avacopan o a alguno de los excipientes.

Reacción de hipersensibilidad: Avacopan puede causar angioedema. En el ensayo clínico ADVOCATE, se produjeron dos casos de angioedema, incluido un evento grave que requirió hospitalización. Si se produce angioedema, interrumpa avacopan inmediatamente, proporcione la terapia adecuada y controle compromiso de la vía aérea. No se debe volver a administrar avacopan a menos que se haya establecido otra causa. Educar a los pacientes sobre el reconocimiento de los signos y síntomas de una reacción hipersensibilidad y buscar atención médica inmediata si se desarrollan.

Monitorización de efectos adversos: pruebas a realizar, frecuencia de revisión.

Se han observado casos graves de daño hepático en pacientes que toman avacopan. Durante ensayos controlados, el grupo de tratamiento con avacopan tuvo una mayor incidencia de incrementos de transaminasas y eventos hepatobiliares, incluidos eventos graves y potencialmente mortales.

Es importante determinar (alanina aminotransferasa sérica [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina y bilirrubina total) antes de iniciar avacopan, y luego cada 4 semanas después del inicio de la terapia durante los primeros 6 meses de tratamiento y según lo indicado clínicamente a partir de entonces.

Si un paciente que recibe tratamiento con avacopan presenta una elevación de ALT o AST a >3 veces el límite superior de lo normal evalúe de inmediato y considere pausar el tratamiento de acuerdo con lo clínicamente indicado.

Si AST o ALT es >5 veces el límite superior normal, o si un paciente desarrolla transaminasas >3 veces el límite superior de lo normal con elevación de la bilirrubina a >2 veces el límite superior de la normalidad normal interrumpa avacopan hasta que se descarte la lesión hepática inducida por avacopan.

Avacopan no está recomendado para pacientes con enfermedad hepática crónica activa, no tratada y/o no controlada (p. ej., hepatitis B crónica activa, hepatitis C no tratada, autoinmune no controlada) y cirrosis. Considere el riesgo y el beneficio antes de administrar este medicamento a un paciente con enfermedad hepática. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones adversas hepáticas

Interacciones:

Inductores CYP3A4

La exposición a avacopan disminuye cuando se administra junto con inductores enzimáticos potentes de CYP3A4 como la rifampicina. Evite la coadministración de medicamentos fuertes y inductores moderados de CYP3A4 con avacopan.

Inhibidores de CYP3A4

La exposición a avacopan aumenta cuando se administra junto con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 como itraconazol. Administrar avacopan 30 mg una vez diariamente cuando se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A4.

Sustratos CYP3A4

Avacopan es un inhibidor de CYP3A4. Vigile de cerca a los pacientes en busca de reacciones adversas y considere reducción de dosis de sustratos sensibles de CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho cuando se coadministra con avacopan.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

| | Avacopan 10 mg/caps. Presentación 180 capsulas | Prednisona 3,4 Presentación |
|---|--|--|
| Precio unitario (PVL+IVA) ^{1,2} | 38,75 €/caps. | - Prednisona 5 mg 30 comp. 0,043€/comp. -Prednisona 10 mg 30 comp. (0,056€/comp.) -Prednisona 30 mg 30 comp. (0,083€/comp.) |
| Posología | 30 mg/12 horas | En el ensayo ADVOCATE se administró 60 mg en pacientes ≥ 55 kg y 45 mg en pacientes < 55 kg. Luego se redujo la dosis semanalmente hasta discontinuar el tratamiento en la semana 20. |
| Coste día | 232,5€ | Si paciente pesa ≥ 55 kg 0,884€. Si paciente pesa < 55 kg 0,882 € |
| Coste tratamiento completo o tratamiento/año | 84.630€ | Si paciente pesa ≥ 55 kg 12,51€. Si paciente pesa < 55 kg 12,50€ |
| Costes directos asociados (5) | 1.764,03€ | 495,39€ |
| Coste global o coste global tratamiento/año | 86.394,03€ | Si paciente pesa ≥ 55 kg 507,89€. Si paciente pesa < 55 kg 507,90€ |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | Si paciente pesa ≥ 55 kg +85.886,14€. Si paciente pesa < 55 kg +85.886,13€ | |

| Study Day | Avacopan | Comparator | |
|------------|----------|--------------|-----------|
| | | ≥ 55 kg | < 55 kg |
| 1 to 7 | 0 | 60 | 45 |
| 8 to 14 | 0 | 45 | 45 |
| 15 to 21 | 0 | 30 | 30 |
| 22 to 42 | 0 | 25 | 25 |
| 43 to 56 | 0 | 20 | 20 |
| 57 to 70 | 0 | 15 | 15 |
| 71 to 98 | 0 | 10 | 10 |
| 99 to 140 | 0 | 5 | 5 |
| ≥ 141 | 0 | 0 | 0 |

Esquema de reducción de dosis de prednisona (ficha técnica de avacopan (3)).

(1) A fecha 07/09/2023 Avacopan (Tavneos 10 mg 180 capsulas duras) está comercializado en España. El PVL notificado del envase de 180 capsulas es de 6.986,30 € (sin contar el descuento del 4% del RD 8/2010); por tanto, el precio de un envase de 180 capsulas con descuento de RD y con el 4% de IVA sería de **6.975,12 €**.

(2) Precio de prednisona EFG PVL, consultado en BOT PLUS (38), no está afectado por el RDL 8/2010, se consulta en Bifimed (39).

(3) Duración de tratamiento: consultado en el EPAR (4)

(4) Se seleccionan aquellas presentaciones de prednisona que se pueden prescribir en RXXI (no envases clínicos) y que mejor se adaptan a las dosis prescritas de acuerdo a la tabla de reducción de dosis propuesta en el estudio ADVOCATE (20), de tal manera que el paciente tome el menor número de comprimidos posibles.

(5) Costes directos asociados:

- a) evaluación de la función cardíaca: los pacientes con GPA o PAM corren el riesgo de sufrir trastornos cardíacos como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y vasculitis cardíaca. Se han notificado eventos adversos graves (EAG) de trastornos cardíacos en pacientes tratados con avacopan por tanto sería interesante monitorizar la función cardíaca mediante ecocardiograma o electrocardiograma: 220,90€ y 17,74€ (precios de cada prueba, respectivamente). Precios consultados en la página web www.esalud.oblikue.com, [Consulta 17/07/22].
- b) Coste de hemograma completo, glucosa, bilirrubina total, directa, albúmina, creatinina, ALT y AST: **106,08 €**, precio consultado en la página web esalud.oblikue.com (40), [Consulta 17/07/22].

(6) No se ha tenido en cuenta en el análisis económico el posible ahorro potencial de costes asociado a una disminución del uso de corticoides (y sus efectos adversos) con el uso de avacopan.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se ha realizado una búsqueda en la base de datos MEDLINE a través de PubMed con lenguaje libre, utilizando los términos “avacopan” AND “cost-effectiveness”. No se han obtenido resultados.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

| Coste Eficacia Incremental (CEI) | | | | | | | |
|---|-------------------|--|--|------------------------|---|-------------------------|---|
| Variables binarias | | | | | | | |
| Referencia | Tipo de resultado | VARIABLE evaluada | Eficacia de avacopan | Eficacia de prednisona | RAR Y NNT (IC 95%) | Coste incremental (A-B) | CEI (IC95%) |
| Estudio ADVOCATE | Principal | Inducción de la remisión en la semana 26 | 72,3% | 70,1% | RAR: 3.4 (IC 95%: -6,0-12,8), p=0,2387 NNT - | (A-B) 42.689,12€ | - |
| Estudio ADVOCATE | Principal | Mantenimiento de la remisión en la semana 52 | 65,7% (CI 95%: 2,6-22,3), p<0,0001 | 54,9% | RAR:12.5 ICI 95%: 2,6-22,3), p<0,0001 NNT: 9 (5-333) | 85.886,13€ | (A-B) x N=772.975,17€ (A-B) x N inf=429.430,65€ (A-B) x N sup=28.600.081,3€ |
| Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1 | | | | | | | |

Según los datos del estudio ADVOCATE (20) y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se mantiene en remisión el coste adicional estimado es de 772.975,17€, aunque también es compatible con un CEI entre 429.430,65€ y 28.600.081,3€.

Análisis de sensibilidad en el que se comprueba el impacto sobre el CEI de las variables sobre las que existe incertidumbre en el cálculo inicial

| Coste Eficacia Incremental (CEI) | | | | |
|--|--------------------------------|-------------|---------------|-------------|
| Análisis de sensibilidad: variable: mantenimiento de la remisión semana 52 | | | | |
| Variable | Rango de variación | CEI | CEI máximo | CEI mínimo |
| IC95% del resultado | % (IC 95%: 2,6-22,3), p<0,0001 | 772.975,17€ | 28.600.081,3€ | 429.430,65€ |

| | | | | |
|---------------------------|----------------------|------------|---------------|-------------|
| Coste del fármaco | 23,25 €/caps*-38,75€ | 468307,17€ | 17.327.365,3€ | 260.170,65€ |
| Duración de tratamiento | 52 semanas | | | |
| Costes directos asociados | 1.764,03€ | | | |

Para el análisis de sensibilidad se ha considerado un descuento en el coste de adquisición de avacopan del 40%. Asimismo, también se ha tenido en cuenta los costes directos asociados del tratamiento, tales como evaluación de la función cardíaca y coste de hemograma. Precios consultados en la página web www.esalud.oblikue.com, [Consulta 17/07/22] (41).

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

La incidencia anual de la PAM se ha estimado en 3,4/1.000.000 en Marbella (41), y de la GPA de 2,1/1.000.000 (41), pero en este estudio se han incluido pacientes ≥ 14 años.

Avacopan sólo tiene indicación en población adulta. A nivel europeo, la incidencia en pediatría de VAA es de 0,5/1.000.0000 niños (42). Aproximadamente el 15% de la población europea tiene <14 años (43). Si se tiene en cuenta el global de la población, la incidencia en pediatría sería 0,075/1.000.000 habitantes.

Por tanto, la incidencia de VAA en población susceptible de tratamiento sería de 5,425/millón de habitantes.

| Estimación de la población diana susceptible de tratamiento | |
|--|---|
| A. Población con la enfermedad (incidencia estimada para población >14 años) | 5,5/1.000.000 (37) |
| B. Población con la enfermedad (incidencia estimada para población <18 años) | 0,5/1.000.000 (38) |
| C. Porcentaje de población europea menos de 14 años | 15% (39) |
| D. Incidencia en la población infantil si tenemos en cuenta el global de la población | $0,15 \times 0,5/1.000.000 = 0,075/1.000.000$ |
| E. Incidencia en la población susceptible de tratamiento | 5,425/1.000.000 |

Se estima que un hospital andaluz de 500 camas atendería a una población de aproximadamente 300.000 habitantes. Por tanto, extrapolando los datos de incidencia publicados en el artículo de Romero-Gomez C y col. de 2015, el número de pacientes susceptibles de ser atendidos por un hospital de estas características sería de aproximadamente 2 pacientes.

En caso de variables binarias:

| Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual | | | | |
|---|--------------------------------|-----|-------------------------|------------------------------|
| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | NNT | Impacto económico anual | Unidades de eficacia anuales |
| A=2 | B=85886,13€ | C=9 | 171.773,06€ | A/C= 0,18 |
| Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, el NNT y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales. | | | | |

Se estima que durante un año serán tratados un total de 2 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 171.773,06 euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio (mantenimiento de la remisión en semana 52) durante el periodo de un año será de 0,18.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

A nivel autonómico:

De acuerdo con la población adulta en Andalucía (6.727.159 habitantes \geq 18 años) (44), en nuestra Comunidad Autónoma tendríamos aproximadamente 37 casos.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel autonómico, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | NNT | Impacto económico anual | Unidades de eficacia anuales |
|-----------------------|--------------------------------|-----|-------------------------|------------------------------|
| A=37 | B=85886,13€ | C=9 | 3.177.786,81€ | A/C= 4,05 |

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, el NNT y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.

Se estima que durante un año serán tratados un total de 37 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional a nivel autonómico sería de 3.177.786,81 euros. Se estima que 4 pacientes obtendrán beneficio durante el periodo de un año.

A nivel estatal:

De acuerdo con la población adulta (\geq 18 años) en España (38.277.582) (44), en nuestro país tendríamos aproximadamente 208 casos.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento a nivel estatal, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

| Nº anual de pacientes | Coste incremental por paciente | NNT | Impacto económico anual | Unidades de eficacia anuales |
|-----------------------|--------------------------------|-----|-------------------------|------------------------------|
| A=208 | B=85.886,13€ | C=9 | 17.864.315,04€ | A/C= 23,07 |

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, el NNT y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.

Se estima que durante un año serán tratados un total de 208 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el SNS será de 17.864.315,04 euros. Se estima que 23 pacientes obtendrán beneficio durante el periodo de un año.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Avacopan es un fármaco de administración oral, 30 mg cada 12 horas.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

La administración oral podría disminuir la adherencia al tratamiento. Al tomar el paciente el fármaco en su domicilio es más difícil el control de la toma de medicación que en hospital de día donde el paciente tiene que ser citado para la administración de su tratamiento. La posible falta de adherencia con la administración oral hace que los resultados de los ensayos clínicos no puedan ser extrapolados a la población en general con total certeza.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

De acuerdo con los avances terapéuticos que se han producido en el manejo de la enfermedad, la perspectiva de la misma ha cambiado drásticamente. La administración de ciclofosfamida + glucocorticoides o de rituximab + glucocorticoides se consideran el tratamiento de inducción estándar para la VAA generalizada o con compromiso vital.

El tratamiento de mantenimiento incluye fármacos inmunosupresores como azatioprina, micofenolato mofetilo o metotrexato. El tratamiento con glucocorticoides también se usa a menudo durante el mantenimiento. El tratamiento adyuvante incluye plasmaféresis en pacientes con insuficiencia renal progresiva grave (4).

Debido a los eventos adversos graves asociados a las terapias actuales, incluidos los glucocorticoides, existe una gran necesidad médica no cubierta en el tratamiento de la VAA. Son necesarios agentes terapéuticos más seguros y eficaces que sean capaces de controlar rápidamente la actividad de la enfermedad y que puedan mantener la remisión de forma segura (4).

A) Aspectos clínico-terapéuticos

El objetivo principal del estudio ADVOCATE fue estudiar la no inferioridad de avacopan frente a un comparador, prednisona, y si esta se demostraba, evaluar la superioridad de avacopan frente a prednisona, tanto para la remisión de la enfermedad como para el mantenimiento de la misma. Se trata ensayo multicéntrico, doble ciego donde los pacientes son aleatorizados 1:1 al brazo de tratamiento experimental: avacopan, recibiendo un placebo que simula los corticoides; o al brazo control: corticoides y un placebo que simula avacopan. El tratamiento se mantiene durante 52 semanas y posteriormente se realiza un seguimiento durante 8 semanas más. Todos los pacientes, además, reciben por protocolo o bien ciclofosfamida (oral o iv) seguida de azatioprina, o bien rituximab. Además, los investigadores son instruidos para no administrar glucocorticoides adicionales a los presentes en el ensayo, en la medida de lo posible.

Eficacia: En el estudio ADVOCATE se obtuvo la remisión de la enfermedad en el 72,3% de los pacientes en el grupo de avacopan y del 70,1% en el grupo de prednisona en la semana 26. El mantenimiento de la remisión fue del 65,7% en el grupo experimental y 54,9% en el grupo control en la semana 52, demostrándose no inferioridad para la remisión, aunque no se demostró la superioridad, frente a la reducción gradual de prednisona. En el mantenimiento de la remisión se demostró la superioridad de avacopan frente a prednisona.

Este ensayo tuvo limitaciones. Los glucocorticoides fueron utilizados por los pacientes en el grupo avacopan, aunque la dosis media diaria de glucocorticoides en el grupo de avacopan fue un tercio de la del grupo de prednisona. La incidencia de uso adicional de glucocorticoides fue mayor en el grupo de prednisona que en el grupo avacopan. La población del ensayo fue heterogénea, se incluyeron pacientes positivos para anticuerpos antiproteínasa 3 y positivos para anticuerpos antimieloperoxidasa (en los que rituximab y ciclofosfamida se utilizaron como tratamientos

inmunosupresores durante el ensayo), y pacientes con vasculitis recién diagnosticada y así como pacientes con enfermedad recurrente. Asimismo, se desconoce la eficacia a largo plazo del tratamiento ya que los efectos clínicos de avacopan más allá de las 52 semanas no se abordaron en el ensayo (4).

Seguridad: En relación con la seguridad, el efecto adverso grave más frecuente fue el empeoramiento de la vasculitis (10,2% en el grupo de avacopan y 14,0% en el grupo de prednisona). El porcentaje de pacientes con efectos adversos graves (excluyendo los eventos de vasculitis) fue del 37% y 39% en el grupo experimental y control respectivamente. En el grupo avacopan se produjeron dos muertes (una debido al empeoramiento de vasculitis y otra debido a neumonía), mientras que en el grupo de prednisona se produjeron cuatro muertes (infección fúngica generaliza, derrame pleural infeccioso, infarto agudo de miocardio, y una muerte de causa desconocida). Se informaron una infección letal y otra potencialmente mortal en el grupo de avacopan y dos de cada una en el grupo de prednisona. Se produjeron infecciones en el 13,3% de los pacientes tratados con avacopan y 15,2% en el grupo de prednisona (mediana de tiempo hasta infección fue de 126 días y 97 días en cada grupo respectivamente). Las infecciones oportunistas graves tuvieron lugar en el 3,6% y 6,7%, respectivamente. Asimismo, nueve pacientes en el grupo de avacopan padecieron eventos adversos graves a nivel hepático y seis de los pacientes tratados con prednisona, los cuales se resolvieron tras la retirada de la medicación. La incidencia de efectos adversos posiblemente relacionados con los glucocorticoides de acuerdo con los criterios EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology, Liga Europea contra el Reumatismo) fue del 66,3% en el grupo de avacopan y del 80,5% en el grupo de prednisona, presentándose únicamente diferencias significativas, en el caso de efectos adversos potencialmente relacionados con glucocorticoides (endocrinos y dermatológicos).

Incertidumbres: Con los datos proporcionados en el estudio, es difícil evaluar si los riesgos asociados a avacopan generalmente dependen de la dosis. Las conclusiones que se pueden extraer se ven obstaculizadas por el bajo número de sujetos en el estudio. (4).

Teniendo en cuenta el intenso tratamiento de base administrado tanto al grupo de avacopan como al grupo comparador en los estudios clínicos, la atribución a avacopan de los efectos adversos observados es difícil de determinar (4).

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, los estudios clínicos realizados hasta la fecha son demasiado limitados en cuanto al tiempo de seguimiento y la exposición para proporcionar una evidencia sólida con respecto a este riesgo (4).

Se desconoce la importancia de la diferencia en el porcentaje de efectos adversos cardiovasculares en el grupo de estudio con respecto al grupo comparador (4).

Hay varias limitaciones en los datos que impiden una evaluación definitiva del riesgo de daño hepático grave inducido por avacopan. Estos incluyen una limitada base de datos de seguridad clínica, datos muy limitados de cualquier otra dosis que no sea 30 mg (lo que impide una evaluación de la dependencia de la dosis), numerosos factores potencialmente confusos y la incertidumbre de la magnitud del aumento del riesgo cuando avacopan se combina con ciclofosfamida/azatioprina (4).

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario.

El precio de una cápsula de avacopan es de 38,75€/capsula y el de prednisona de 5, 10, 30 mg, 0,043€/comp., 0,056€/comp., 0,83€/comp., respectivamente. Por tanto, considerando estos precios y los costes directos asociados, el coste incremental es de **85.886,13€**.

No se ha tenido en cuenta en el análisis económico el posible ahorro potencial de costes asociado a una disminución del uso de corticoides (y sus efectos adversos) debido al uso de avacopan.

Si se tratara a los pacientes con avacopan en lugar de con prednisona, tendríamos un CEI de **772.975,17€** considerando un escenario en el que al coste de los fármacos se añaden los costes asociados no farmacológicos (monitorización de la función cardiaca, tratamiento de reacciones adversas, analíticas, etc.). Este coste está es superior al umbral de 21.000 €/AVAC considerado actualmente.

Se estima que durante un año podrían ser tratados un total de aproximadamente 208 pacientes con el nuevo fármaco a nivel estatal. El coste anual adicional a nivel estatal será de **17.864.315,04 euros**. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de **23,07**.

9.2 Decisión

D- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas:

Con la evidencia disponible hasta el momento, en pacientes adultos con GPA o PAM grave y activa, con afectación orgánica y/o riesgo vital, en los que se pretenda inducir la remisión de la enfermedad o mantener dicha remisión, avacopan (administrado junto con GC a dosis bajas según indicación médica, y dentro de un esquema que también contenga RTX o CYC) podría considerarse como una alternativa al tratamiento con GC a las dosis altas habitualmente empleadas, especialmente si existen contraindicaciones a los GC o un mayor riesgo de presentar complicaciones graves si se administran GC a altas dosis o durante periodos prolongados de tiempo. Actualmente, no se dispone de datos sobre el uso de avacopán más allá de 52 semanas.

Las **condiciones de financiación serían las siguientes (39)**: Avacopan, en combinación con una pauta de rituximab o ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con GPA o PAM graves y activas.

No se incluye en la financiación el tratamiento de pacientes con soporte ventilatorio invasivo, en pacientes con TFGe < 15 mL7min/1,73 m², que necesiten diálisis o recambio plasmático, con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh, clase C), durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos, ni tampoco en pacientes con tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C o VIH, dado que avacopan no se ha estudiado en dichas poblaciones. Además, se tendrán en cuenta las siguientes reglas de parada para la continuación del tratamiento:

- Pacientes en los que no se consiga la reducción de GC a 5 mg en un periodo de 4-5 meses
- Pacientes con recaída renal de un 25% (en CICr).

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

9.4 Plan de seguimiento

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

10. BIBLIOGRAFÍA

Incluir las referencias utilizadas en el informe de evaluación, según su orden de aparición en el texto y siguiendo las normas Vancouver

1. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B. Grupo de

- Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
2. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>
 3. FICHA TECNICA TAVNEOS [Internet]. [Citado 12 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavneos-epar-product-information_en.pdf
 4. European public assessment report (EPAR) for Tavneos. European Medicines Agency. [Consultado febrero 2022]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
 5. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Joint Bone Spine* 87 (2020) 572–578.
 6. Villiger PM, Guillemin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmunity Reviews* 9 (2010) 812- 819
 7. Karras A. Microscopic Polyangiitis: New Insights into Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39:459–464.
 8. Ara J. Tratamiento de las vasculitis ANCA positivas. *NefroPlus* 2010;3(1):28-38
 9. Garner S, Khalidi N. Updates in the treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: At a crossroad. *Presse Med.* 2020 Oct;49(3):104038
 10. Geetha D, Jefferson A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2019; 75(1): 124-137
 11. Wallace ZS, Miloslavsky EM. Management of ANCA associated vasculitis. *BMJ*, 2020 Mar 18;368:m421
 12. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Erasquin Arruabarrena C. Tratamiento de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA. *Reumatol Clin.* 2010;6(3):161–172
 13. Raffray L, Guillemin L. Rituximab treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2020; 20(8):1-47
 14. Faurshou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, Jayne DRW. Long-Term Outcome of a Randomized Clinical Trial Comparing Methotrexate to Cyclophosphamide for Remission Induction in Early Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2012 Oct;64(10):3472-7
 15. Guillemin L, Pagnoux C, Karras A, Khoutra C, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1771-1780.
 16. Puechal X, Pagnoux C, Perrodeau E, Hamidou JJB, Kyndt X, et al. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*, 2016 Mar;68(3):690-701.
 17. FICHA TECNICA prednisona alonga 50 mg [Internet]. [Citado 20 de febrero de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/58336/FT_58336.html
 18. Jayne, D., Bruchfeld, A. N., Harper, L., Schaier, M., Venning, M. C., Hamilton, P., et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2756-2767. doi:10.1681/ASN.2016111179
 19. Merkel, P. A., Niles, J., Jimenez, R., Spiera, R. F., Rovin, B. H., Bomback, A., et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(11):662-671. doi:10.1002/acr2.11185
 20. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609. doi:10.1056/NEJMoa2023386
 21. Protocol for: Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599-609. DOI: 10.1056/NEJMoa2023386
 22. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, et al.,

- Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:1827-1832. doi: 10.1136/ard.2008.101279.
23. Agresti A 2013. *Categorical data analysis*. 3rd Ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
 24. Stone JH, et al. 2010 Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221-232.
 25. Torp, C. K., Brüner, M., Keller, K. K., Brouwer, E., Hauge, E. M., McGonagle, D., & Kragstrup, T. W. Vasculitis therapy refines vasculitis mechanistic classification. *Autoimmun Rev*. 2021 Jun;20(6):102829
 26. Walters, G. D., Willis, N. S., Cooper, T. E., & Craig, J. C. (2020). Interventions for renal vasculitis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2020 Jan13;1(1):CD003232.
 27. Arzoun H, Srinivasan M, Thangaraj SR, Thomas SS, Yarema A, Lee B, Mohammed L. Recent Advancements in the Management of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Feb 1;14(2): e21814.
 28. Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M. Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2023 Aug 25;33(5):982-989. doi: 10.1093/mr/roac114. PMID: 36112482.
 29. Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Luqmani RA, Tomasson G. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1-treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *RMD Open*. 2023 Jul;9(3):e003082. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003082. PMID: 37479496; PMCID: PMC10364171.
 30. Chung, S. A., Langford, C. A., Maz, M., Abril, A., Gorelik, M., Guyatt, G., Archer, A. M., Conn, D. L., Full, K. A., Grayson, P. C., Ibarra, M. F., Imundo, L. F., Kim, S., Merkel, P. A., Rhee, R. L., Seo, P., Stone, J. H., Sule, S., Sundel, R. P., Vitobaldi, O. I., ... Mustafa, R. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(8), 1366–1383. <https://doi.org/10.1002/art.41773>
 31. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar 16: ard-2022-223764. doi: 10.1136/ard-2022-223764. Epub ahead of print. PMID: 36927642.
 32. Turgeon D, Bakowsky V, Baldwin C, Cabral DA, Clements-Baker M, Clifford A, Cohen Tervaert JW, Dehghan N, Ennis D, Famorca L, Fifi-Mah A, Girard LP, Lefebvre F, Liang P, Makhzoum JP, Massicotte-Azarniouch D, Mendel A, Milman N, Reich HN, Robinson DB, Ross C, Rumsey DG, Soowamber M, Towheed TE, Trudeau J, Twilt M, Yacyshyn E, Yardimci GK, Khalidi N, Barra L, Pagnoux C. CanVasc consensus recommendations for the use of avacopan in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2022 addendum. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Aug 1;62(8):2646-2651. doi: 10.1093/rheumatology/kead087. PMID: 36805625.
 33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Informe De Posicionamiento Terapéutico AVACOPAN. IPT-149/V1/01092023 [Internet] 1 de septiembre de 2023 (Consultado 06-09-2023) Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-149-Tavneos-avacopan.pdf>
 34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Avacopan for treating severe active granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis [Internet]. London: NICE; 2022. [Consultado 07-02-2022]. Disponible: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta825>
 35. Canadian Journal of Health Technologies. (CADTH) Reimbursement Recommendation: Avacopan [Internet] Agosto 2023 (Consultado 07-09-2022) Disponible en:

- https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0732REC-Tavneos-KH_BF-KH-meta.pdf
36. Osman M, Cohen Tervaert JW and Pagnoux Christian. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 jul;17(7):717-726
 37. Merkel, P., Kaplan A., Falk., Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Induction and maintenance therapy. UpToDate (Online) Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-induction-and-maintenance-therapy?search=anca%20vasculitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1368412536 (Consultado el 27 de febrero de 2022)
 38. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus Web [Base de datos en internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2002 [consultado: 07/2022]. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>
 39. Ministerio de Sanidad y Consumo. Mscbs.gob.es, BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos [Internet]. Madrid: Mscbs.gob.es; 2023 [Actualizado Septiembre 2023, citado 7 septiembre 2023 Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
 40. OblikueConsulting, S. L. Base de datos de costes sanitarios españoles: eSalud [Base de datos en Internet]. Barcelona: OblikueConsulting, S.L.; 2007 [consultado 07/2022]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
 41. Romero-Gómez C., Aguilar-García JA., García-de-Lucas MD., Cotos-Canca R., Olalla-Sierra J., García-Alegría JJ., Hernández-Rodríguez J. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr; 33(2 Suppl 89) :S-11-8.
 42. Calatroni M., Oliva E., Gianfreda D., Gregorini G., Allinovi M et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017; 43:46. DOI 10.1186/s13052-017-0364-X
 43. Datos de censo. Instituto nacional de estadística. Consultado en: [07 de Agosto 2021]. Disponible en: [https://www.ine.es/prodyser/demografia UE/img/pdf/Demograhya-InteractivePublication2021_es.pdf?lang=es#:~:text=El%201%20de%20enero%20de%202021%2C%20hab%C3%ADa%20447%2C0%20millones,la%20Uni%C3%B3n%20Europea%20\(UE\)](https://www.ine.es/prodyser/demografia UE/img/pdf/Demograhya-InteractivePublication2021_es.pdf?lang=es#:~:text=El%201%20de%20enero%20de%202021%2C%20hab%C3%ADa%20447%2C0%20millones,la%20Uni%C3%B3n%20Europea%20(UE))
 44. Datos de censo. Instituto nacional de estadística. Consultado en: [7 de agosto 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e245/p08/I0/&file=02002.px>.

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:**

– **Institución en la que trabaja:**

– **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.
 (contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a: **Juan Carlos del Rio Valencia, Cristina Fernandez Cuerva**

2-Tutor/a: **Rocío Asensi Díez.**

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

| | Actividad | Institución | Fecha |
|---|---|----------------|------------|
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...) | Rocio Asensi Díez. Congreso Europeo. | Janssen. | Marzo 2022 |
| | Cristina Fernandez Cuerva. | Fresenius Kabi | Abril 2022 |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos...) | | | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...) | | | |
| Financiación por participar en una investigación | | | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías | | | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía | | | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe | | | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía | | | |

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

| | Actividad | Institución | Fecha |
|--|-----------|-------------|-------|
| Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio | | | |
| Dotación significativa de material a la unidad o servicio | | | |
| Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio | | | |
| Ayuda económica para la financiación de una investigación | | | |
| Financiación de programas educativos o cursos para la unidad | | | |

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA