



Tavneos (awakopan)
w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem
we wskazaniu:
w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną
ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA
granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym
zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis)

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 26/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
2 PRZEDMIOT ANALIZY	8
2.1 Informacje podstawowe	8
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	9
2.2.1. Przeciwwskazania.....	9
2.2.2. Diagnostyka	9
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	11
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	11
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	18
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	19
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	24
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	26
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	26
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	29
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	29
3.6 Horizon scanning.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	31
4.1 Szacowanie wielkości populacji	31
4.1.1. Opis metodyki	31
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	31
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	32
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	33
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	33
5.2 Opis badań	33
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	35
5.4 Ocena jakości badań.....	37
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	37
5.4.2. Opis komparatora.....	37
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	37
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	38
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	38
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	38
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	38
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI	39

6.1	Ocena skuteczności klinicznej	39
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	45
6.3	Podsumowanie siły interwencji	49
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	51
7.1	Dane wejściowe do modelu	51
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	51
7.2.1.	Założenia	51
7.2.2.	Dane wejściowe	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
7.2.3.	Wyniki	51
7.3.	Model farmakoekonomiczny	54
7.3.1.	Założenia	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
7.3.2.	Dane wejściowe	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
7.3.3.	Wyniki	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	54
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	54
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	59
8.3.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	59
8.4.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	59
8.5.	Niepewność dodatkowych danych	59
8.6.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	59
8.7.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	59
8.8.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	59
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	60
9.3.	Populacja docelowa	60
9.4.	Wskaźniki oceny efektywności	60
9.5.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	60
10.	PIŚMIENNICTWO	61
11.	ZAŁĄCZNIKI	62
11.3.	Załącznik 1	62
11.4.	Załącznik 2	62
11.5.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) jest rzadką chorobą o nieznanym etiologii charakteryzującą się martwiczym zapaleniem ziarniniakowym, które zwykle zajmuje górne i dolne drogi oddechowe oraz martwiczym zapaleniem naczyń zajmującym zwykle małe i średnie naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki, tętnice i żyły; wyjątkowo rzadko obserwowano zapalenie aorty). Może jednak występować w wielu innych lokalizacjach narządowych dając często nietypowy obraz kliniczny.

Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) to martwicze zapalenie naczyń ograniczone głównie do małych naczyń (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki). Bardzo często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek, rzadziej z zapaleniem włosniczek płucnych. Nie stwierdza się procesu zapalnego poza naczyniami krwionośnymi, w tym zapalenia ziarniniakowego.

U pacjentów zarówno z GPA, jak i MPA zazwyczaj występują niespecyficzne objawy, w tym gorączka, złe samopoczucie, jadłowstręt, utrata masy ciała, bóle mięśni i stawów. Objawy prodromalne mogą trwać od tygodni do miesięcy bez objawów zajęcia określonego narządu. W rezultacie GPA i MPA mogą być początkowo błędnie diagnozowane jako infekcje, nowotwory lub choroby zapalne stawów. Gdy zmiany obejmują ucho, nos i gardło, objawy mogą obejmować zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, kaszel, duszność i krwioplucie. Inne typowe objawy to: nieprawidłowości w oddawaniu moczu (krwimocz, białkomocz, aktywny osad moczu) z zaburzeniami czynności nerek lub bez, zmiany plamicze na skórze lub objawy dysfunkcji neurologicznej (zwłaszcza opadanie stopy lub nadgarstka). Około jedna czwarta pacjentów ma cechy kliniczne, takie jak poliartropatia wędrująca lub inne objawy, które nie obejmują objawów zagrażających narządom. Jednak nawet u 80 procent pacjentów z początkowo zdiagnozowanym łagodnym GPA ostatecznie rozwija się zapalenie kłębuszków nerkowych. Brak zajęcia nerek nie oznacza łagodnej choroby, ponieważ zajęcie innych narządów, takich jak płuca, serce, przewód pokarmowy i ośrodkowy układ nerwowy, może być poważne i zagrażać życiu.

Według bazy Orphanet częstość występowania ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA): 1-9 / 100 000, natomiast ciężki przebieg ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA) dotyczy 80% przypadków choroby.

Całkowita wartość wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*.) wynosiła 109,2/100 000 (186,3/100 000 dla kobiet, 27,0/100 000 dla mężczyzn). Natomiast wartość współczynnika YLL (utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu; ang. *Years of Life Lost*) wynosiła 7 958,0/100 000 (5 360,0/100 000 dla kobiet, 2 598,0/100 000 dla mężczyzn).

W ostrej fazie choroby stosuje się leczenie indukujące remisję, a po jej osiągnięciu – leczenie podtrzymujące. Sposób leczenia zależy od obrazu klinicznego i nasilenia choroby. W celu indukcji remisji w przypadku ciężkiej postaci choroby leczeniem z wyboru jest rytuksymab z glikokortykosteroidami. W przypadku niedostępności rytuksymabu stosuje się cyklofosfamid. Cyklofosfamid lub rytuksymab w połączeniu z glikokortykosteroidami uważane są za standardowe leczenie indukcyjne w przypadku narządowego lub zagrażającego życiu AAV. W przypadku nieciężkiej postaci choroby stosuje się metotreksat łącznie z glikokortykosteroidami; w skojarzeniu z glikokortykosteroidami można zastosować rytuksymab albo cyklofosfamid (jak w postaci ciężkiej), azatioprynę lub mykofenolan mofetylu, ew. sam glikokortykosteroid. W ramach terapii podtrzymującej po uzyskaniu remisji klinicznej przez ≥ 2 lata (optymalny czas nieznan) stosuje się glikokortykosteroidy w skojarzeniu z jednym z następujących leków: rytuksymab, metotreksat, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub leflunomid.

Tavneos (awakopan) uzyskał rejestrację EMA 11 stycznia 2022 roku. Rozpatrywana technologia medyczna nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej opublikowane po dacie rejestracji leku rekomendują awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem jako opcję terapeutyczną w leczeniu GPA lub MPA u dorosłych. Dowody z analizowanego w wytycznych badania wskazują, że awakopan stosowany równolegle ze standardową terapią GPA lub MPA podtrzymuje remisję choroby u większego odsetka pacjentów i zmniejsza toksyczność wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów.

Obecnie w ramach listy refundacyjnej technologią lekową finansowaną w ocenianym wskazaniu jest rytuksymab (w ramach programu lekowego).

Leczenie podtrzymujące obejmuje również leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub metotreksat. Podczas leczenia podtrzymującego często stosuje się również leczenie glikokortykoidami. Leczenie uzupełniające obejmuje plazmaferezę u pacjentów z ciężką postępującą niewydolnością nerek.

Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem następujących danych:

- liczebność populacji Polski: 37 907 704, populacja osób dorosłych: 30 915 063 (dane na rok 2021 r., Rocznik Demograficzny 2022)
- częstość występowania ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA): 1-9 / 100 000
- ciężki przebieg ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA) stanowi 80%
- obecna liczba chorych w Polsce: 4 000 – 8 000 (na podstawie danych Konsultanta Krajowego)
- liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: 460 – 1 400 (na podstawie danych Konsultanta Krajowego)
- odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana: 10-20% (na podstawie danych Konsultanta Krajowego)

Na podstawie oficjalnych danych demograficznych (rocznik Głównego Urzędu Statystycznego, GUS), odnalezionych danych epidemiologicznych w zakresie rozpowszechnienia ciężkiej, czynnej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) populację pacjentów w Polsce oszacowano na 247- 2 225 pacjentów.

Na podstawie opinii Konsultanta populację pacjentów w Polsce oszacowano na 400 – 1600 pacjentów.

1.2. Jakość dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 RCT będące podstawą rejestracji produktu leczniczego Tavneos (awakopan). Badanie ADVOCATE było badaniem fazy 3, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo i prednizonem (glikokortykosteroid).

Jakość badania ADVOCATE oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0.

Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 1 z 5 domen tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji. Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

Pierwszorzędowe punkty końcowe testowano sekwencyjnie pod kątem równoważności (*non-inferiority*) i przewagi (*superiority*).

Okres obserwacji w badaniu był niewystarczający względem oceny trwałości efektów zdrowotnych, w szczególności utrzymania remisji.

Dla remisji ocenianej w 26 tygodniu leczenia wykazano jedynie efekt *non-inferiority* bez wykazania efektu *superiority* ocenianej interwencji.

1.3. Siła interwencji – skuteczność

Badanie rejestracyjne Jayne 2021 (ADVOCATE) obejmowało 331 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem klinicznym GPA lub MPA. Wszyscy pacjenci otrzymywali cyklofosfamid lub rytuksymab. Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od leczenia dodatkowego.

Klinicznie istotnymi punktami końcowymi w badaniu były:

- remisja choroby - zdefiniowana jako osiągnięcie wyniku w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) równego 0, i niestosujących glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem,
- trwała remisja, zdefiniowana jako remisja w 26. tygodniu bez nawrotu do 52. tygodnia
- wynik w skali BVAS równy 0, i niestosujących glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 52. tygodniem,
- ocena jakości życia (SF-36 , EQ-5D-5L)
- nawrót choroby oceniany w analizie czasu do wystąpienia zdarzenia oraz toksyczność wywołana przez glukokortykosteroidy (GTI-CWS, GTI-AIS).

Nie uzyskano znamienych statystycznie różnic w analizie superiority dla remisji w 26 tygodniu obserwacji.

Trwałą remisję w 52. tygodniu zaobserwowano u 65,7% otrzymujących awakopan i u 54,9% otrzymujących prednizon (RR = 1,197 (95% CI: 1,002; 1,43); obliczenia własne Agencji – brak różnic istotnych statystycznie: $p = 0,007$ w analizie superiority autorów publikacji).

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych toksyczność wywołana przez glikokortykosteroidy dla GTI-CWS w 26. tygodniu wyniosła 39,7 w grupie awakopan i 56,6 w grupie prednizonu różnica między grupami wyniosła -16,8 punktu (95% CI: -25,6; -8,0), a dla GTI-AIS w 26. tygodniu wyniosła 11,2 w grupie awakopan i 23,4 w grupie prednizonu; różnica między grupami wyniosła -12,1 punktu (95% CI: -21,1; -3,2).

W ramieniu awakopan 16 ze 158 pacjentów (10,1%) i 33 ze 157 pacjentów (21,0%) w ramieniu prednizonu miało nawrót choroby. Współczynnik ryzyka nawrotu po remisji (awakopan vs. prednizon) wyniósł 0,46 (95% CI: 0,25; 0,84).

Wyniki w skali SF-36 w komponentcie fizycznej oraz psychicznej w 52 tyg. wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wyniki w skali (EQ-5D-5L) - BVAS 52 tyg. wskazują na znamienne statystycznie różnice na korzyść awakopan (różnica 5,9 (95% CI: 2,3; 9,6)).

1.4. Bezpieczeństwo

Najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym było nasilenie zapalenia naczyń (10,2% w grupie awakopan i 14,0% w grupie prednizonu). Ciężkie działania niepożądane (z wyjątkiem nasilenia zapalenia naczyń) wystąpiły u 37,3% pacjentów otrzymujących awakopan i u 39,0% pacjentów otrzymujących prednizon.

Odnotowano dwa zgony w grupie awakopan (z powodu pogorszenia zapalenia naczyń i zapalenia płuc) i cztery zgony w grupie prednizonu (uogólnione zakażenie grzybicze, zakaźny wysięk opłucnowy, ostry zawał mięśnia sercowego i zgon z nieznaną przyczyną). Zakażenia śmiertelne i zakażenia zagrażające życiu zgłoszono u jednego pacjenta w grupie awakopan i u dwóch pacjentów w grupie prednizonu. Poważne zakażenia wystąpiły u 13,3% pacjentów w grupie awakopan i u 15,2% pacjentów w grupie prednizonu (mediana czasu do zakażenia, 126 dni vs. 97 dni), a ciężkie zakażenia związane z infekcją wystąpiły odpowiednio u 3,6% i 6,7%.

Dziwięciu pacjentów w grupie awakopanowej i sześciu w grupie prednizonowej miało poważne zdarzenie niepożądane w postaci nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby. Wszystkie zdarzenia ustąpiły po wycofaniu leku badanego i innych potencjalnie toksycznych leków, w tym trimetoprimu-sulfametoksazolu. U jednego pacjenta z grupy awakopan, u którego w wywiadzie występowała nadwrażliwość na lek, wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane w postaci obrzęku naczynioruchowego, które ustąpiło po przerwaniu leczenia awakopanem.

1.5. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto próbę oszacowania kosztów terapii przyjmując następujące założenia:

- lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL. Zalecana dawka to 30 mg produktu leczniczego Tavneos (3 kapsułki twarde po 10 mg) przyjmowane doustnie dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Tavneos należy podawać w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem następującym schematem leczenia: rytuksymab w 4 cotygodniowych dawkach dożylnych lub cyklofosfamid dożylnie lub doustnie przez 13 lub 14 tygodni, a następnie azatiopryna lub mykofenolan mofetylu doustnie oraz glikokortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
- do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono czas obserwacji z badania klinicznego, który wyniósł 52 tygodnie (364 dni).
- produkt leczniczy jest podawany w skojarzeniu. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono koszt leku i koszty leków stosowanych w skojarzeniu z analizowanym lekiem (rytuksymab, cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu).
- na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 20.01.2023, dane o cenie leku były dostępne dla 2 krajów (Holandia, Wielka Brytania).
- do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 09.01.2023 r. wynoszącego 4,697 PLN za 1 EUR (Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09). Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii.

Koszt rocznej terapii lekiem Tavneos oszacowany przez Agencję wynosi [redacted] zł na pacjenta. Dla porównania niemiecki IQWiG ocenił roczne koszty leczenia przedstawione przez podmiot odpowiedzialny za wiarygodne, które wynoszą 98 913 EUR (co odpowiada 469 841 PLN). Natomiast holenderski Zorginstituut oszacował ww. koszty na 60 549 EUR (co odpowiada 287 608 PLN).

Agencja oszacowała również koszt rocznego leczenia produktem leczniczym Tavneos w skojarzeniu z innymi lekami w rocznym horyzoncie czasowym, który waha się od [redacted] zł do [redacted] zł na pacjenta. Dla porównania, niemiecki G-BA dokonał własnego oszacowania kosztów terapii awakopanem w skojarzeniu z rytuksymabem na 109 770 EUR (co odpowiada 521 411 PLN) oraz z cyklofosfamidem na 99 207 EUR (co odpowiada 471 238 PLN).

Rekomendacje refundacyjne

Zarówno HAS jak i G-BA (na podstawie raportu IQWiG) jak i NICE wydały pozytywną opinię w sprawie finansowania Tavneos w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z GPA lub MPA. HAS zawężyła populację wyłącznie do pacjentów z udokumentowanym przeciwwskazaniem do stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów. NICE wskazuje na opłacalność terapii. Holenderski Zorginstituut wydał negatywne stanowisko w sprawie finansowania leczenia.

1.6. Opinia Eksperta

Na potrzeby opracowania niniejszej analizy zwrócono się do konsultantów krajowych w dziedzinach: reumatologia, nefrologia oraz angiologia. Uzyskano odpowiedź od konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii. Szczegółowe informacje przekazane przez eksperta przedstawiono w treści raportu.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Tavneos 10 mg kapsułki twarde
Substancja czynna	awakopan
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Tavneos, w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis); ICD-10 M 31.3, M 31.8
Kryteria diagnostyczne	Potwierdzenie ciężkiej, czynnej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub m kroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis)
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia GPA lub MPA. Zalecana dawka to 30 mg produktu leczniczego Tavneos (3 kapsułki twarde po 10 mg) przyjmowane doustnie dwa razy na dobę, rano i wieczorem, podczas posiłku. Produkt leczniczy Tavneos należy podawać w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem zgodnie z następującym schematem leczenia: <ul style="list-style-type: none">• rytuksymab w 4 cotygodniowych dawkach dożylnych lub• cyklofosfamid dożylnie lub doustnie przez 13 lub 14 tygodni, a następnie azatiopryna lub mykofenolan mofetylu doustnie, oraz• glikokortykosteroidy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania	Awakopan jest selektywnym antagonistą ludzkiego receptora dopełniacza 5a (C5aR1 lub CD88) i konkurencyjnie hamuje interakcję między C5aR1 i anafilatoksyną C5a. Swoista i selektywna blokada C5aR1 przez awakopan redukuje prozapalne działanie C5a, co obejmuje aktywację, migrację i przyleganie neutrofilii do miejsc występowania zapalenia małych naczyń krwionośnych, retrakcję komórek śródbłonka naczyniowego i przepuszczalność.
Grupa ATC	Wg. ChPL: Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: jeszcze nie przydzielony Leki immunosupresyjne, kod ATC: L04
Status leku sierocego	Tak, 11.01.2022 r., EU/3/14/1372
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 stycznia 2022 r., EU/1/21/1605/001 (30 kapsułek twardych), EU/1/21/1605/002 (180 kapsułek twardych), EU/1/21/1605/003 (540 [3 x 180] kapsułek twardych [opakowanie zbiorcze])
Podmiot odpowiedzialny	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France 100–101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris la Défense Cedex Francja

Źródło: ChPL Tavneos (awakopan)

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: makrogol glicerolu hydroksystearynian, makrogol (4000), żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), polisorbat 80, żelaza tlenek czarny (E172), szelak, potasu wodorotlenek.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

W ChPL nie zawarto informacji na temat badań diagnostycznych celem kwalifikacji do leczenia. Poniższe informacje pochodzą z rozdziału 4.4 ChPL - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Podwyższone wyniki testów wątrobowych

U pacjentów otrzymujących awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem (a następnie azatiopryną lub mykofenolanem) lub rytuksymabem oraz trimetoprimem i sulfametoksazolem obserwowano ciężkie działania niepożądane w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej.

Podwyższony wynik testów wątrobowych jest uważany za działanie niepożądane.

Należy unikać stosowania awakopanu u pacjentów z objawami przedmiotowymi choroby wątroby, takimi jak podwyższona aktywność AST, ALT, fosfatazy alkalicznej (ALP) lub stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN.

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność transaminaz wątrobowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej.

Krew i układ immunologiczny

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć liczbę białych krwinek (WBC), a następnie monitorować pacjentów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta.

Nie wolno rozpoczynać leczenia awakopaniem, jeśli wartość WBC jest mniejsza niż 3500/ μ l lub liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500/ μ l, lub liczba limfocytów jest mniejsza niż 500/ μ l.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone GPA lub MPA, w tym awakopan w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, zgłaszano ciężkie zakażenia.

Pacjentów należy ocenić pod kątem występowania wszelkich poważnych zakażeń.

Awakopan nie był badany u pacjentów z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusem zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Przed leczeniem i w trakcie leczenia pacjenci muszą powiadomić lekarza o rozpoznaniu gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusowego zapalenia wątroby typu C lub zakażeniu wirusem HIV.

Należy być ostrożnym podczas leczenia pacjentów z gruźlicą, wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub zakażeniem wirusem HIV w wywiadzie.

Profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii*

Zaleca się profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* u dorosłych pacjentów z GPA lub MPA w trakcie leczenia awakopaniem, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki klinicznej.

Szczepienia

Nie badano bezpieczeństwa szczepienia żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu awakopaniem.

Szczepienia najlepiej podawać przed rozpoczęciem leczenia awakopaniem lub w utajonej fazie choroby.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów otrzymujących awakopan zgłaszano obrzęk naczynioruchowy.

Pacjenci muszą powiadomić lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy, takie jak obrzęk twarzy, warg lub języka, ucisk w gardle lub trudności w oddychaniu.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy wstrzymać stosowanie awakopanu.

Interakcja z silnymi induktorami CYP3A4

Należy unikać stosowania silnych induktorów enzymów CYP3A4 (np. karbamazepiny, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca) jednocześnie z awakopaniem.

Pacjenci, u których przewiduje się konieczność długotrwałego podawania tych produktów leczniczych, nie powinni być leczeni awakopaniem.

Choroby serca

Pacjenci z GPA lub MPA są w grupie ryzyka wystąpienia chorób serca, takich jak zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca oraz zapalenie naczyń krwionośnych serca.

U pacjentów leczonych awakopaniem zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w postaci chorób serca. Schemat leczenia oparty na skojarzeniu cyklofosfamidu, a następnie azatiopryny może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób serca (w porównaniu do schematu opartego na skojarzeniu z rytuksymabem).

Nowotwory złośliwe

Stosowanie produktów leczniczych o działaniu immunomodulującym może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Obecnie dostępne dane kliniczne są ograniczone.

Zawartość makrogoglicerolu hydroksystearynianu

Awakopan zawiera makrogoglicerolu hydroksystearynian, który może powodować bóle brzucha i biegunkę.

2.2.1.2 Monitorowanie

Należy monitorować pacjentów pod kątem podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych oraz stężenia bilirubiny całkowitej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć liczbę białych krwinek (WBC), a następnie monitorować pacjentów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta.

Pacjentów otrzymujących awakopan należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy zakażenia, niespodziewane zasinienia, krwawienie oraz wszelkie inne objawy świadczące o zaburzeniu czynności szpiku kostnego.

Pacjentów leczonych z powodu zapalenia naczyń związanego z ANCA należy monitorować zgodnie ze standardową praktyką w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia *Neisseria*.

Jeśli nie można uniknąć krótkotrwałego jednoczesnego podawania silnych induktorów enzymów CYP3A4 (np. karbamazepiny, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca) u pacjenta stosującego już awakopan, pacjenta należy uważnie monitorować pod kątem jakiegokolwiek nawrotu aktywności choroby.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) ciężka, czynna ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA microscopic Polyangiitis) są klasyfikowane jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (G54.2-G54.4, I27.1, L93-L93.2, M00-M03.6, M05-M10.19, M10.3-M25.9, M30-M32.9, M34-M36.8, M40-M43.9, M45-M49, M49.2-M51.9, M53-M54.9, M61-M63.89, M65-M68.8, M70-M72.4, M72.8-M73, M75-M77.9, M79-M79.676, M79.8-M87.09, M87.2-M89.59, M89.7-M95.9, M99-M99.9, Z13.82-Z13.83, Z82.6-Z82.69, Z87.3-Z87.39).

W Polsce w 2019 roku współczynnik chorobowości związany z ww. kategorią wynosił **1036,0 / 100 tys.** (zakres **725,8 - 1 387,9**).

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

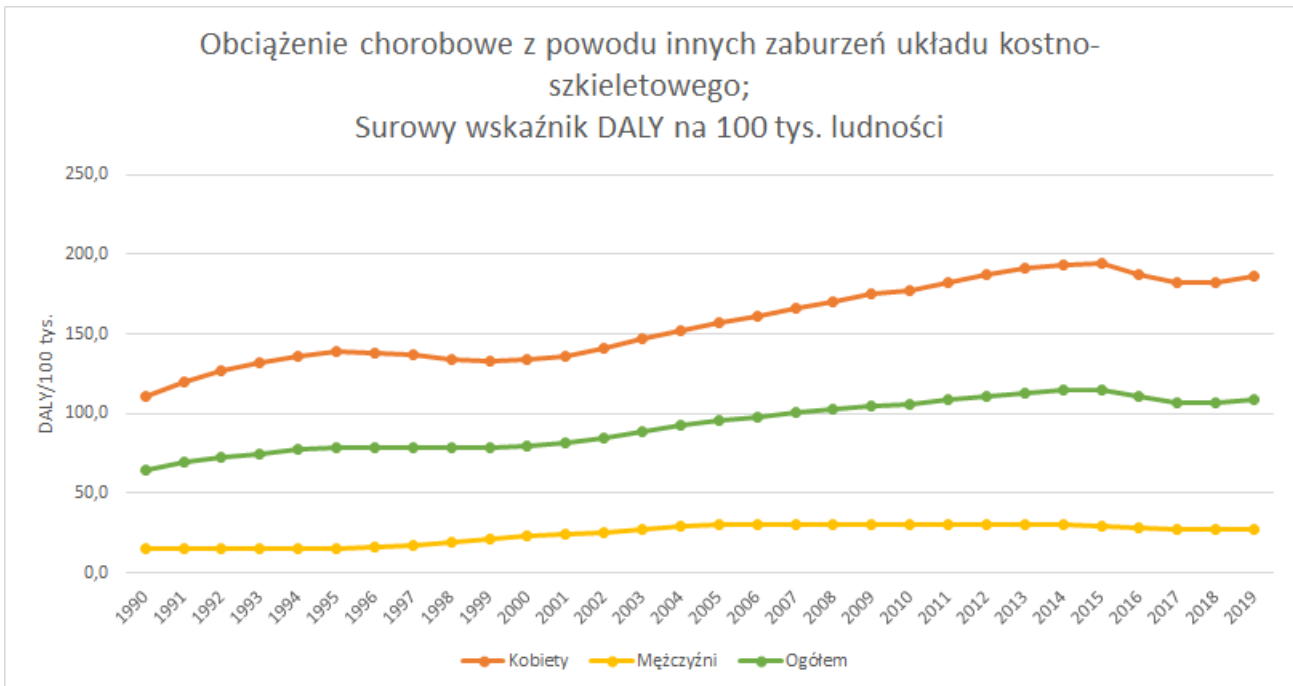
· Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years.), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: **109,2 (72,4 - 151,2)**
- Kobiety **186,3 (120,0 - 262,2)**
- Mężczyźni: **27,0 (18,2 - 38,2)**

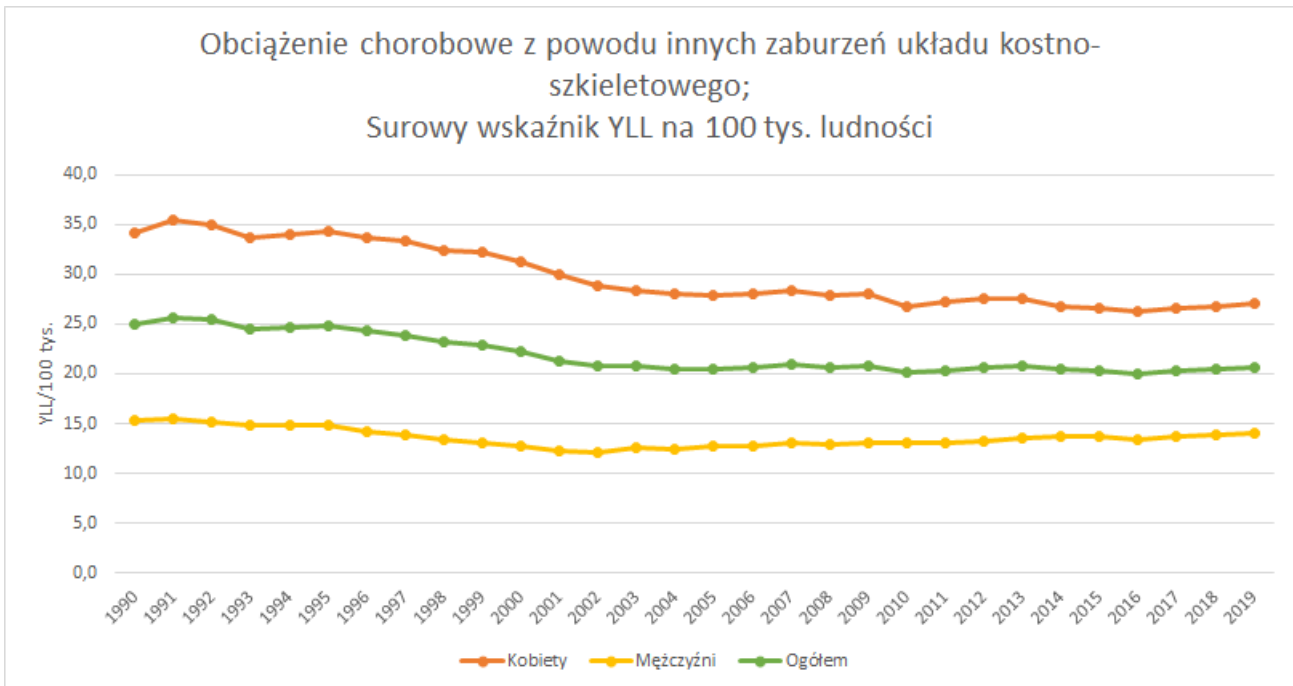
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: **7 958,0 (6 093,4 - 12 791,2)**
 - Kobiety: **5 360,0 (3 552,3 - 9 600,1)**
 - Mężczyźni: **2 598,0 (1 849,1 - 4 060,9)**

Wykres trendu dla DALY i YLL



Rysunek 1 Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



Rysunek 2 Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Tabela 2 Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Inne zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Łagodne dolegliwości mięśniowo-szkieletowe kończyn dolnych	Pacjent odczuwa ból w kończynach dolnych, który powoduje pewne trudności w chodzeniu na dłuższe dystanse, bieganiu, wstawaniu i siadaniu.	0.023 (0.013-0.037)
Inne zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Ciężkie dolegliwości mięśniowo-szkieletowe kończyn dolnych	Pacjent odczuwa ból w kończynach dolnych, który sprawia, że kuleje i ma duże trudności w poruszaniu się spaniu, oraz uniemożliwia podnoszenie i noszenie ciężkich rzeczy.	0.165 (0.112-0.232)
Inne zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Łagodne dolegliwości mięśniowo-szkieletowe kończyn górnych	Pacjent odczuwa łagodny ból i sztywność w ramionach i rękach oraz ma pewne trudności z podnoszeniem, przenoszeniem i trzymaniem przedmiotów.	0.028 (0.017-0.045)
Inne zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Umiarkowane dolegliwości mięśniowo-szkieletowe kończyn górnych	Pacjent odczuwa ból i sztywność w ramionach i rękach o średnim nasileniu oraz ma pewne trudności z podnoszeniem, przenoszeniem i trzymaniem przedmiotów, a także problemy ze snem z powodu odczuwania bólu.	0.117 (0.08-0.163)
Inne zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Umiarkowane dolegliwości mięśniowo-szkieletowe całego ciała	Pacjent odczuwa ból oraz posiada deformację większości stawów, co powoduje trudności w poruszaniu się, wstawaniu i siadaniu oraz używaniu rąk do podnoszenia i przenoszenia. Osoba ta często odczuwa zmęczenie.	0.317 (0.216-0.44)
Inne zaburzenia układu kostno-szkieletowego	Ciężkie dolegliwości mięśniowo-szkieletowe całego ciała	Pacjent odczuwa ciągły ból oraz posiada deformację większości stawów, co powoduje trudności w poruszaniu się, wstawaniu i siadaniu, jedzeniu, ubieraniu się, podnoszeniu i używaniu rąk. Osoba ta często odczuwa smutek, niepokój i skrajne zmęczenie.	0.581 (0.403-0.739)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 18.01.2023 r.]

Tabela 3 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	5360 (3 552,3 - 9 600,1)	2598 (1 849,1 - 4 060,9)	7958 (6 093,4 - 12 791,2)
DALY	36938,7 (23 796,0 - 51 985,1)	5031,4 (3 393,1 - 7 112,8)	41970,1 (27 821,7 - 58 103,6)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 18.01.2023 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Definicja

Zapalenia naczyń to heterogenna grupa chorób przebiegających z manifestacją wielonarządową, w których stan zapalny ściany naczyń krwionośnych powoduje jej uszkodzenie mogące prowadzić do krwawienia oraz ograniczenia przepływu krwi, a w konsekwencji do niedokrwienia i martwicy tkanek zaopatrywanych przez zajęte naczynia. W ogólnym podziale zapaleń naczyń wyróżnia się 2 grupy klasyfikacyjne: infekcyjne zapalenia naczyń wywołane bezpośrednio przez inwazję i namnażanie się drobnoustroju chorobotwórczego w ścianie naczynia oraz nieinfekcyjne zapalenia naczyń [1,2].

W aktualnie obowiązującym podziale nieinfekcyjnych zapaleń naczyń w jednej z głównych kategorii uwzględniającej m.in. średnicę naczyń (duże, średnie, małe i różne) wyróżniono zapalenia małych naczyń obejmujące głównie małe tętnice śródmiąższowe, tętniczki, włósniczki i żyłki, do których należą m.in. zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA) [3,4].

W przypadku obecności w surowicy przeciwciał ANCA używa się obecnie terminu ANCA-zależne zapalenia naczyń (ang. *ANCA-associated vasculitis*, AAV). Do grupy takich zapaleń naczyń zalicza się ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń GPA (ang. *granulomatosis with Polyangiitis*, GPA, dawniej ziarniniak Wegenera) i mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. *microscopic Polyangiitis*, MPA) [1,5].

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) jest rzadką chorobą o nieznanym etiologii charakteryzującą się martwiczym zapaleniem ziarniniakowym, które zwykle zajmuje górne i dolne drogi oddechowe oraz martwiczym zapaleniem naczyń zajmującym zwykle małe i średnie naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki, tętnice i żyły; wyjątkowo rzadko obserwowano zapalenie aorty). Może jednak występować w wielu innych lokalizacjach narządowych dając często nietypowy i zaskakujący obraz kliniczny [1,2,6].

Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) to martwicze zapalenie naczyń ograniczone głównie do małych naczyń (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki), choć może obejmować także tętnice małego i średniego kalibru. Bardzo często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek, rzadziej z zapaleniem włosniczek płucnych. Nie stwierdza się procesu zapalnego poza naczyniami krwionośnymi, w tym zapalenia ziarniniakowego. [1,7]

Obraz kliniczny/objawy i rokowanie

U pacjentów zarówno z GPA, jak i MPA zazwyczaj występują niespecyficzne objawy, w tym gorączka, złe samopoczucie, jadłowstręt, utrata masy ciała, bóle mięśni i stawów. Objawy prodromalne mogą trwać od tygodni do miesięcy bez objawów zajęcia określonego narządu. W rezultacie GPA i MPA mogą być początkowo błędnie diagnozowane jako infekcje, nowotwory lub choroby zapalne stawów. Gdy zmiany obejmują ucho, nos i gardło, objawy mogą obejmować zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, kaszel, duszność i krwioplucie. Inne typowe objawy to: nieprawidłowości w oddawaniu moczu (krwiomocz, białkomocz, aktywny osad moczu) z zaburzeniami czynności nerek lub bez, zmiany plamicze na skórze lub objawy dysfunkcji neurologicznej (zwłaszcza opadanie stopy lub nadgarstka). Około jedna czwarta pacjentów ma cechy kliniczne, takie jak poliartropatia wędrująca, strupy na nosie lub inne objawy, które nie obejmują objawów zagrażających narządom. Jednak nawet u 80 procent pacjentów z początkowo zdiagnozowanym łagodnym GPA ostatecznie rozwija się zapalenie kłębuszków nerkowych lub inny ciężki objaw choroby. Brak zajęcia nerek nie oznacza łagodnej choroby, ponieważ zajęcie innych narządów, takich jak płuca, serce, przewód pokarmowy i ośrodkowy układ nerwowy, może być poważne i zagrażać życiu [8].

Zmiany narządowe:

- zmiany w górnych drogach oddechowych – ograniczenie drożności przewodów nosowych, owrzodzenia (mogą być niebolesne) błony śluzowej (także w jamie ustnej), obfita ropna lub ropno-krwista wydzielina lub krwawienia, przebicie przegrody nosa i destrukcja chrząstki z wytworzeniem nosa siodełkowatego, objawy przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, chrypka, objawy niedrożności górnych dróg oddechowych spowodowane podstępnie rozwijającym się zwężeniem podgłośniowym (w 80% nieodwracalne wskutek bliznowacenia);
- ciężkie zapalenie ucha środkowego, niekiedy z utratą słuchu;
- zmiany płucne (u ~90%; u 1/3 chorych przebiegają bezobjawowo) – objawiają się kaszlem i krwiopluciem (obfitym w razie rozlanego krwawienia pęcherzykowego), dusznością, bólem opłucnowym;
- zmiany w nerkach – KZN (w przebiegu choroby ostatecznie u >70%) z klinicznym obrazem zespołu nefrytycznego; w ciężkich przypadkach przebieg typowy dla gwałtownie postępującego KZN prowadzącego do ostrego uszkodzenia nerek; w <10% przypadków zdarza się postać ograniczona wyłącznie do nerek, jednoczesne zajęcie płuc i nerek tworzy zespół płucno-nerkowy;
- zmiany oczne (u <50%) – zapalenie nadtwardówki i twardówki, spojówek, błony naczyniowej, przewodu łzowego, rzadko guz rzekomy oczodołu z wytrzeszczem gałki ocznej i podwójnym widzeniem, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie naczyń oka (może prowadzić do nieodwracalnej ślepoty);
- zmiany skórne (u 40–60%) – najczęściej plamica uniesiona, rzadziej grudki ulegające owrzodzeniu (zwłaszcza na kończynach) i guzki podskórne, rzadko martwica;
- zmiany w układzie ruchu – ból mięśni i stawów (u >50%), rzadziej inne objawy zapalenia stawów (czasem symetryczne, ale bez nadżerek i zniekształceń);
- zmiany w układzie nerwowym (późno, u ~20%) – najczęściej mononeuropatia wieloogniskowa, rzadziej symetryczna polineuropatia obwodowa, sporadycznie zajęcie OUN;
- zmiany w przewodzie pokarmowym – ból brzucha, biegunka, krwawienie z owrzodzeń;

- zmiany w układzie moczowo-płciowym – krwawienia z owrzodzeń;
- zmiany w sercu (u <10%) – najczęściej wysiękowe zapalenie osierdzia, rzadko dławica piersiowa, zapalenie wsierdzia lub mięśnia sercowego.⁹

Epidemiologia

Częstość występowania zapaleń naczyń związanych z ANCA (AAV) klasyfikowanych jako choroby sierocy szacowana jest dla Europy i Ameryki Północnej na około 20 na milion populacji rocznie z występującą niewielką przewagą mężczyzn i wzrostem frekwencji zachorowań wraz z wiekiem. Roczne zgłaszane wskaźniki zachorowalności na kłębuszkowe zapalenie nerek związane z ANCA w Europie wynoszą od 1,2 do 1,3 na 100 000 dorosłych. Podobna częstość zachorowalności obserwuje się w Japonii [10].

Częstość występowania ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) waha się od 2,3 do 146,0 przypadków na milion osób, z częstością 0,4 do 11,9 przypadków na milion osobolat. Dla porównania częstość występowania mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) waha się od 9,0 do 94,0 przypadków na milion osób, z częstością od 0,5 do 24,0 przypadków na milion osobolat. Częstość występowania GPA i MPA różni się znacznie w zależności od położenia geograficznego. GPA dotyczy głównie regionów świata, w których populacja ma głównie europejskie pochodzenie i jest rzadko obserwowana w Azji Wschodniej. Z kolei MPA częściej występuje w krajach azjatyckich, takich jak Chiny i Japonia. Częstość występowania GPA wydaje się również korelować z szerokością geograficzną i jest mniejsza w kierunku równika. Badania populacji wieloetnicznych we Francji i Stanach Zjednoczonych wskazują na co najmniej dwukrotnie wyższą częstość występowania GPA i MPA wśród populacji rasy białej w porównaniu z innymi grupami etnicznymi. GPA i MPA najczęściej występują u osób starszych, chociaż choroby te zgłaszano w każdym wieku. Mężczyźni i kobiety są w równym stopniu dotknięci. GPA i MPA są rzadkie wśród dzieci.[8]

Szacunkowa częstość występowania AAV w Anglii wynosi 14,6/100 000 mieszkańców. Mediana wieku tych pacjentów wynosi 65,3 lat przy mniej więcej równym stosunku płci. Częstość występowania ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) wynosi 9,97/100 000, mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) 1,40/100 000, a eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (EGPA) 3,18/100 000.[11]

Feature	Granulomatosis with polyangiitis (GPA)	Microscopic polyangiitis (MPA)	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)
Incidence, per 1 million person-years	0.4-11.9	0.5-24.0	0.5-2.3
Prevalence, per 1 million persons	2.3-146.0	9.0-94.0	2.0-22.3
Typical age at onset, years	45-65	55-75	38-54
Male to female ratio	1:1	1:1	1:1

Rysunek 3. Częstość występowania różnych typów zapalenia naczyń związanych z ANCA¹²

Rozpoznanie / diagnostyka

Ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA)

Badania pomocnicze

1. **Badania laboratoryjne:** wzrost OB i CRP, niewielka niedokrwistość normocytowa, leukocytoza (czasami >20 000/ μ l), nadpłytkowość, cechy KZN; przeciwciała – PR3-ANCA w surowicy (u 80–90%).
2. **Badania obrazowe:** w RTG i TK obraz przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, często z destrukcją kości; w płucach zwykle rozsiane nacieki, które mogą się cofać i zmieniać lokalizację, guzki z rozpadem, zmiany śródmiąższowe w postaci zacienień liniowych.
3. **Badania czynnościowe płuc:** mogą wykazać obturację, rzadziej restrykcję, ze zmniejszeniem TLCO (w krwawieniu do pęcherzyków płucnych TLCO jest zwiększony).
4. **Badania histologiczne:** zapalenie ziarniniakowe, martwica i zmiany zapalne w ścianach naczyń (na ogół trudno ustalić rozpoznanie wyłącznie na podstawie obrazu histopatologicznego); najbardziej przydatna jest biopsja nerki, płuca (przezskłatkowa), skóry lub mięśnia.[9]

Kryteria rozpoznania

Na podstawie typowego obrazu histopatologicznego (biopsja zajętego narządu, najlepiej górnych dróg oddechowych lub nerki) u osoby z charakterystycznymi zmianami płucnymi i/lub w osadzie moczu oraz obecnością ANCA (przeważnie PR3-ANCA). W 5% przypadków ANCA nie występują.[9]

Tabela 4 Kryteria klasyfikacyjne ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń według ACR/EULAR (2022)*[13]

Kryteria	Punktacja
kliniczne	
zajęcie nosa: krwisty wyciek, owrzodzenia, strupienie, uczenie zatkania, blokada, uszkodzenie lub perforacja przegrody nosa	3
zajęcie chrząstek: zapalenie chrząstek ucha lub nosa, chrypka lub stridor, zajęcie oskrzeli lub nos siodełkowaty	2
utrata słuchu przewodzeniowa lub sensoneuronalna	1
laboratoryjne	
przeciwciała c-ANCA lub przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA)	5
przeciwciała p-ANCA lub przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA)	-1
liczba eozynofiliów we krwi $\geq 1000/\mu\text{l}$	-4
obrazowe	
guzki, guzy lub jamy w płucach	2
zapalenie, zaciemnienie lub płyn w jamie nosowej lub zatokach przynosowych albo zapalenie wyrostka sutkowatego	1
histologiczne	
ziarniniak, pozanaczyniowe ziarniniakowate zapalenie lub komórki olbrzymie	2
obogaimmunologiczne kłębuszkowe zapalenie nerek	1

Do spełnienia kryteriów klasyfikacyjnych wymagane jest uzyskanie ≥ 5 pkt z 10 kategorii.

*Kryteria stosuje się u chorych z rozpoznaniem zapaleniem małych lub średnich naczyń w celu postawienia diagnozy GPA. Przed kwalifikacją należy wykluczyć inne choroby mogące być przyczyną objawów.

Mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)

Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych i obrazu histopatologicznego wycinka skóry, nerki lub płuca. Za mikroskopowym zapaleniem naczyń przemawia obecność MPO-ANCA (u ~60%). W badaniach laboratoryjnych wzrost OB i CRP, cechy zespołu nefrytycznego. W RTG i TKWR klatki piersiowej oraz BAL zmiany typowe dla krwawienia pęcherzykowego. Kryteria klasyfikacyjne według ACR/EULAR (2022)[9]

Tabela 5 Kryteria klasyfikacyjne mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) wg ACR/EULAR (2022)*[14]

Kryteria	Punktacja
kliniczne	
zajęcie nosa: krwisty wyciek, owrzodzenia, strupienie, uczucie zatkania, blokada, uszkodzenie lub perforacja przegrody nosa	-3
laboratoryjne	
przeciwciała p-ANCA lub przeciwko mieloperoksydazie (MPO-ANCA)	6
przeciwciała c-ANCA lub przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA)	-1
liczba eozynofiliów we krwi $\geq 1000/\mu\text{l}$	-4
obrazowe	
włóknienie lub śródmiąższowa choroba płuc	3
histologiczne	

ubogoimmunologiczne kłębuszkowe zapalenie nerek	3
---	---

Do spełnienia kryteriów klasyfikacyjnych wymagane jest uzyskanie ≥ 5 pkt z 6 kategorii.

*Kryteria stosuje się u chorych z rozpoznaniem zapaleniem małych lub średnich naczyń w celu postawienia diagnozy MPA. Przed kwalifikacją należy wykluczyć inne choroby mogące być przyczyną objawów.

Leczenie

W ostrej fazie choroby stosuje się leczenie indukujące remisję, a po jej osiągnięciu – leczenie podtrzymujące. Sposób leczenia zależy od obrazu klinicznego i nasilenia choroby.

Leczenie w ostrej fazie choroby (indukcja remisji)

1. **Postać ciężka** (zajęcie naczyń zagrażające życiu lub czynności narządów, np. krwawienie pęcherzykowe, kłębuszkowe zapalenie nerek, zajęcie naczyń OUN, mononeuropatia wielogniskowa, zajęcie serca, niedokrwienie jelit lub kończyn): leczeniem z wyboru jest rytuksymab z GKS. W przypadku niedostępności rytuksymabu stosuje się cyklofosfamid.

1) rytuksymab (Blitzima, MabThera, Riximyo) – i.v. 375 mg/m² pc. 1x/tydz. przez 4 tyg. (ew. 1 g 2-krotnie w odstępie 2 tyg.); preferowany zamiast cyklofosfamidu zwłaszcza w sytuacjach zwiększonego ryzyka zakażeń i u młodych chorych planujących prokreację (szczególnie kobiet). Sugeruje się profilaktykę zakażenia *Pneumocystis jiroveci* za pomocą kotrimoksazolu (w czasie leczenia rytuksymabem i przez ≥ 6 mies. po podaniu jego ostatniej dawki).

2) cyklofosfamid (Endoxan) i.v. w dawkach pulsacyjnych 15 mg/kg (maks. 1200 mg/d), pierwsze 3 pulsy co 2 tyg., następnie ≥ 3 pulsy co 3 tyg.; w razie niewydolności nerek i u chorych w starszym wieku dawkę należy odpowiednio zmniejszyć (tab. 16.8-4). Alternatywnie można podawać p.o. 2 mg/kg/d (maks. 200 mg/d). U większości chorych zaleca się jednocześnie profilaktykę zakażenia *P. jiroveci* za pomocą kotrimoksazolu (do ≥ 3 mies. po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Całkowita, kumulacyjna dawka cyklofosfamidu w ciągu życia nie powinna przekroczyć 25 g.

3) Glikokortykosteroidy (GKS) – metyloprednizolon (Meprelon, Solu-Medrol) i.v. w pulsach 500–1000 mg/d (250–500 mg/d wg BSR) przez 2–3 dni lub prednizon (Encorton) ~ 1 mg/kg/d p.o. (zwykle maks. 75 mg/d; lub inny GKS w dawce równoważnej) w stopniowo zmniejszanej dawce co 1–2 tyg. (można zmniejszyć o $\frac{1}{2}$ już po 1 tyg., dzięki czemu zmniejsza się częstość powikłań infekcyjnych i łączną dawkę GKS; docelowo 5–7,5 mg/d po 4–5 mies. leczenia)

4) plazmafereza: nie jest dodawana rutynowo do farmakoterapii indukującej remisję u chorych z ciężkimi objawami, w tym kłębuszkowym zapaleniem nerek ani rozlanym krwawieniem pęcherzykowym; można rozważyć (zwykle wymiana osocza 60 ml/kg mc. [~ 4 l] co 2 dni przez pierwsze 14 dni) w indywidualnych przypadkach jednocześnie z leczeniem indukcyjnym, zwłaszcza u chorych z chorobą błon podstawnych, dużym ryzykiem schyłkowej choroby nerek (w zależności od szybkości utraty czynności nerek, odpowiedzi na leczenie indukcyjne i tolerancji ciężkich zakażeń), oraz jako leczenie ratunkowe u chorych nieodpowiadających na leczenie indukcyjne.

W przypadku oporności na leczenie (brak poprawy po 4 tyg. leczenia lub poprawa $< 50\%$ po 6 tyg. wg zwalidowanych skal aktywności choroby) należy zmienić rytuksymab na cyklofosfamid (lub cyklofosfamid na rytuksymab); w obu sytuacjach należy rozważyć dodanie immunoglobulin dożylnych (IVIG).

2. **Postać nieciężka** (bez zagrożenia życia lub czynności narządów, np. zapalenie nosa i zatok przynosowych, astma, łagodne objawy ogólnoustrojowe, niepowikłane zajęcie skóry, łagodne zapalenie stawów): metotreksat (w przypadku zajęcia jamy nosowej i zatok przynosowych [bez zaburzeń węchu lub głuchoty], skóry [bez owrzodzeń], mięśni szkieletowych, zmian płucnych [guzki bez rozpadu, bez krwioplucia]) – p.o. początkowo zwykle 15 mg/tydz., łącznie z GKS (w dawce jw. lub mniejszej), w dawce stopniowo zwiększanej do 25 mg/tydz.; zamiast metotreksatu w skojarzeniu z GKS można zastosować rytuksymab (może być lekiem z wyboru u chorych z upośledzoną czynnością wątroby lub nerek, w razie obaw co do przestrzegania zaleceń przez chorego lub nawrotów podczas leczenia metotreksatem) albo cyklofosfamid (jak w postaci ciężkiej), azatioprynę (do 2 mg/d) lub mykofenolan mofetylu (do 3 g/d), ew. sam GKS.

Leczenie podtrzymujące

Po uzyskaniu remisji klinicznej (zwłaszcza u chorych z utrzymującymi się PR3-ANCA) przez ≥ 2 lata (optymalny czas niezny) stosuje się GKS w dawce 5 mg/d w skojarzeniu z jednym z następujących leków (w kolejności preferencji):

1) rytuksymab 500 mg co 6 mies. (prawdopodobnie najskuteczniej zapobiega nawrotom); należy monitorować stężenie immunoglobulin podczas leczenia – w przypadku hipogammaglobulinemii (<3 g/l) i nawracających ciężkich zakażeń można rozważyć zastosowanie IVIG.

2) metotreksat (≤25 mg/tydz.), azatiopryna (2 mg/kg/d)

3) mykofenolan mofetylu (2 g/d; prawdopodobnie mniej skuteczny niż azatiopryna); leflunomid (20 mg/d; mniej bezpieczny niż metotreksat).

Przewlekłe stosowanie kotrimoksazolu może zmniejszać ryzyko nawrotu, a u chorych otrzymujących rytuksymab także ryzyko zakażenia *P. jiroveci*. U chorych z zajęciem nosa i kolonizacją *S. aureus* stosuje się miejscowo antybiotyki, np. mupirocynę przez 7 dni.

Leczenie nawrotu

U chorych z ciężkim nawrotem nieotrzymujących rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym można zastosować rytuksymab, a u chorych z ciężkim nawrotem podczas leczenia podtrzymującego rytuksymabem – cyklofosfamid. U chorych z lekkim nawrotem oprócz zwiększenia dawki GKS zmienia się lek immunosupresyjny.[9]

20–25% chorych z MPA ostatecznie wymaga przewlekłej dializoterapii.[15]

Rokowanie

Leczenie cyklofosfamidem z GKS zapewnia uzyskanie remisji u >90% chorych, a >80% przeżywa 8 lat. Nawrót choroby występuje u 20–50% chorych w ciągu 5 lat; po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego na ogół w ciągu roku. Utrzymujące się miano ANCA (zwłaszcza PR3-ANCA) lub jego wzrost jest czynnikiem ryzyka nawrotu choroby. Przyczyną zgonu jest zwykle powikłanie choroby (niewydolność nerek lub oddechowa) lub leczenia (ciężkie zakażenie).[9]

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 6 Kryteria populacji docelowej

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie kliniczne GPA lub MPA • ≥ 18 lat z nowo rozpoznanym lub nawrotowym AAV, wymagającym leczenia cyklofosfamidem lub rytuksymabem (możliwy udział młodzieży w wieku 12 -17 lat zgodnie z wewnętrznymi regulacjami) • Pozytywny wynik testu PR3 lub MPO • ≥1 duży objaw lub ≥3 małe objawy lub ≥2 objawy w module nerkowym w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) • eGFR ≥15 ml/min/1,73 m² w badaniu przesiewowym 	<p>Produkt leczniczy Tavneos, w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub m kroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis)</p>
<p><u>Badanie przy kwalifikacji:</u></p>	<p><u>Badanie przy kwalifikacji:</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć liczbę białych krwinek (WBC)</p> <p>Awakopan nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) i dlatego nie jest zalecany do stosowania w tych populacjach pacjentów.</p>
Kryteria wykluczenia	
<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awakopanu u młodzieży (od 12. do 17. roku życia). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awakopanu u dzieci poniżej 12. roku życia. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą makrogol glicerolu hydroksystearynian, makrogol (4000), żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), polisorbata 80, żelaza tlenek czarny (E172), szelak, potasu wodorotlenek. Nie wolno rozpoczynać leczenia awakopaniem, jeśli wartość WBC jest mniejsza niż 3500/μl lub liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500/μl, lub liczba limfocytów jest mniejsza niż 500/μl. Awakopan nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skuteczną metodę antykoncepcji oraz karmiących piersią.</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL
Monitorowanie leczenia	
	<p>Należy monitorować pacjentów pod kątem podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych oraz stężenia bilirubiny całkowitej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć liczbę białych krwinek (WBC), a następnie monitorować pacjentów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta.</p> <p>Pacjentów otrzymujących awakopan należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy zakażenia, niespodziewane zasinienia, krwawienie oraz wszelkie inne objawy świadczące o zaburzeniu czynności szpiku kostnego.</p> <p>Pacjentów leczonych z powodu zapalenia naczyń związanego z ANCA należy monitorować zgodnie ze standardową praktyką w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia <i>Neisseria</i>.</p> <p>Jeśli nie można uniknąć krótkotrwałego jednoczesnego podawania silnych induktorów enzymów CYP3A4 (np. karbamazepiny, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca) u pacjenta stosującego już awakopan, pacjenta należy uważnie monitorować pod kątem jakiegokolwiek nawrotu aktywności choroby.</p>

Podsumowanie

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis) za pomocą ogólnodostępnych wyszukiwarek internetowych przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>
- World Health Organization, <https://www.who.int/>
- American College of Rheumatology, <https://www.rheumatology.org/>
- European Alliance of Associations for Rheumatology, <https://www.eular.org/>
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, <https://www.reumatologia.ptr.net.pl/>
- Trip Medical Database, <https://www.tripdatabase.com>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.02.2023 r. Do wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: „*granulomatosis with Polyangiitis therapy*”, „*GPA therapy*”, „*microscopic Polyangiitis therapy*”, „*MPA therapy*”, „*ANCA-associated vasculitis therapy*”, „*AAV therapy*”, „*GPA therapy guidelines*”, „*MPA therapy guidelines*”, „*GPA treatment guidelines*”, „*MPA treatment guidelines*”, „*AAV therapy guidelines*”, „*AAV treatment guidelines*”.

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych. 3 odnalezione wytyczne (ACR/VF 2021, BSR/BPHR 2014, EULAR 2016) opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku (rejestracja FDA – październik 2021, rejestracja EMA – styczeń 2022 r.). Wytyczne JRC 2017 omówiono z uwzględnieniem rewizji z 2022 roku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Na potrzeby opracowania niniejszej analizy zwrócono się także do konsultantów krajowych w dziedzinach: reumatologia, nefrologia oraz angiologia z prośbą o wskazanie obowiązujących w Polsce wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej ocenianej technologii.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Rekomendacje/wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis)
<p>NICE 2022</p> <p>(ang. Avacopan for treating severe active granulomatosis with Polyangiitis or microscopic Polyangiitis Technology appraisal guidance [TA825])</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne NICE z 2022 roku dotyczące oceny leku awakopan w leczeniu ciężkiej, czynnej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń:</p> <p><u>Awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu ciężkiej, czynnej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) u dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowe leczenie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przeważnie rozpoczyna się od włączenia cyklofosfamidu lub rytuksymabu w celu indukcji remisji, a następnie wdrożenia leczenia podtrzymującego z zastosowaniem azatiopryny lub rytuksymabu. W trakcie leczenia stosuje się również kortykosteroidy. <u>Awakopan jako opcja terapeutyczna może być stosowany równolegle ze standardową terapią.</u> dowody z analizowanego w dokumencie wytycznych badania wskazują, że awakopan stosowany równolegle ze standardową terapią GPA lub MPA podtrzymuje remisję choroby u większego odsetka pacjentów i zmniejsza toksyczność wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów prawdopodobnie na skutek zmniejszenia ich całkowitej podaży wyniki oszacowania kosztów-efektywności dla awakopanu stosowanego równolegle ze standardową terapią w porównaniu z samym leczeniem standardowym mieszczą się w zakresie akceptowalnego przez NHS i opłacalnego wykorzystania zasobów systemu opieki zdrowotnej, stąd zalecenie stosowania awakopanu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów i siły rekomendacji</i></p>
<p>JRC 2017 (2022 – rewizja)</p> <p>(ang. 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)</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny badań RCT, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Japonii; numer grantu H29-nanchitou(nan)-ippan-018 i 20FC1044.</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej Japońskiego Komitetu Badawczego z 2017 roku w zakresie postępowania w zapaleniach naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA):</p> <ul style="list-style-type: none"> W terapii indukującej remisję zaleca się raczej zastosowanie glikokortykostroidu w połączeniu z dożylnym lub doustnym cyklofosfamidem, niż zastosowanie wyłącznie glikokortykostroidu – <u>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: bardzo niski</u> W terapii indukującej remisję zaleca się raczej zastosowanie glikokortykostroidu w połączeniu z dożylnym cyklofosfamidem, niż glikokortykostroidu w połączeniu z doustnym cyklofosfamidem – <u>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: bardzo niski</u> W terapii indukującej remisję zaleca się zastosowanie glikokortykostroidu z cyklofosfamidem zamiast glikokortykostroidu z rytuksymabem – <u>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: bardzo niski</u> (dla dożylnego cyklofosfamidu vs. rytuksymabu), <u>niski</u> (dla doustnego cyklofosfamidu vs. rytuksymabu) W przypadkach choroby bez występowania poważnych zmian narządowych oraz z brakiem lub minimalnym upośledzeniem funkcji nerek, gdy nie można zastosować zarówno cyklofosfamidu ani rytuksymabu, zaleca się zastosowanie glikokortykostroidu z metotreksatem w terapii indukującej remisję (protokół niezatwierdzony w leczeniu zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów ANCA w Japonii) – <u>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: bardzo niski</u> W przypadkach, gdy w/w zalecenie nie ma zastosowania i nie można zastosować zarówno cyklofosfamidu oraz rytuksymabu zaleca się zastosowanie glikokortykostroidu w połączeniu z mykofenolanem mofetylu w terapii indukującej remisję (protokół niezatwierdzony w leczeniu zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów ANCA w Japonii) – <u>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: bardzo niski</u> W terapii indukującej remisję zaleca się zastosowanie glikokortykostroidu w połączeniu z doustnym cyklofosfamidem i plazmaferezą (protokół niezatwierdzony w leczeniu zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów ANCA w Japonii) zamiast zastosowania glikokortykostroidu w połączeniu z doustnym cyklofosfamidem i terapią pulsami glikokortykostroidu w przypadku ciężkiego upośledzenia funkcji nerek – <u>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: bardzo niski</u> W terapii indukującej remisję zaleca się zastosowanie glikokortykostroidu w połączeniu z doustnym cyklofosfamidem i plazmaferezą (protokół niezatwierdzony w leczeniu zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów ANCA w Japonii) zamiast zastosowania glikokortykostroidu w połączeniu z doustnym cyklofosfamidem w przypadku ciężkiego upośledzenia funkcji nerek – <u>siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: bardzo niski</u> W terapii podtrzymującej remisję zaleca się azatioprynę w połączeniu z glikokortykostroidem – <u>brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów</u> <p>Celem dokumentu z 2022 roku było dostarczenie dowodów naukowych dla rewizji wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania w zapaleniach naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) opracowanych w 2017 roku przez Japoński Komitet Badawczy.</p>

Rekomendacje/wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis)
	<p>W tym celu przeprowadzono przegląd systematycznych badań RCT za okres 2015 – 2020 r. Poziom dowodów oceniono z wykorzystaniem metodologii GRADE. Poniżej przedstawiono podsumowanie wniosków z odszukanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W terapii indukującej remisję zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu w połączeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem obniżało ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z glikokortykosteroidem stosowanym w dawce standardowej • Zastosowanie awakopanu poprawiło podtrzymanie remisji po 12 miesiącach w porównaniu do gl kokortykosteroidu stosowanego w dużej dawce • Zastosowanie plazmaferezy na etapie indukcji remisji nie przyczyniło się do zmniejszenia ryzyka zgonu, schyłkowej choroby nerek oraz nawrotu choroby • Zastosowanie rytuksymabu na etapie podtrzymania remisji zmniejszało ryzyko nawrotu choroby w porównaniu z azatiopryną. • Długoterminowe stosowanie rytuksymabu lub azatiopryny zmniejszało ryzyko nawrotu choroby w porównaniu z krótkoterminowym stosowaniem rytuksymabu lub azatiopryny (odpowiednio) <p><u>Wnioski na podstawie wyników pojedynczego badania RCT porównującego awakopan w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem z wysokodawkowanymi gl kokortykosteroidami w terapii indukującej remisję:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • awakopan nie miał wpływu lub miał niewielki wpływ na remisję w 6 miesiącu leczenia (RR 1,03; 95% CI: 0,90-1,18; wysoka jakość dowodu), lecz poprawił remisję w 12 miesiącu (RR 1,20; 95% CI: 1,00 - 1,43; <u>poziom dowodów - wysoki</u>) • awakopan w niewielkim stopniu lub wcale nie różnił się pod względem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (RR 0,93; 95% CI 0,73-1,19; <u>poziom dowodów - wysoki</u>). • awakopan w niewielkim stopniu lub wcale nie różnił się także pod względem ryzyka zgonu w 6 miesiącu i poważnego zakażenia w 12 miesiącu (RR 0,49; 95% CI: 0,09-2,66 i 0,87; 0,51-1,48, odpowiednio; siła dowodu - umiarkowana) w porównaniu z glikokortykosteroidami w dużej dawce. Awakopan poprawił szacowany wskaźnik k filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate, GFR) w 12 miesiącu (mediana: 3,2ml/min/1,73m²: 95% CI 2,95-3,45; <u>poziom dowodów - wysoki</u>). • dodatkowo awakopan zmniejszał ryzyko nawrotu choroby w 12 miesiącu (RR 0,48; 95% CI: 0,28-0,84; <u>poziom dowodów - wysoki</u>) i poprawiał wskaźnik jakości życia QoL – wynik EQ-5D (ang. quality of life, QoL) (MD 5,9, 95% CI 5,58 do 6,22; <u>poziom dowodów - wysoki</u>). <p>Awakopan może służyć jako skuteczna alternatywa dla stosowanych w wysokich dawkach glikokortykosteroidów w terapii indukującej remisję w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem</p> <p><i>Brak informacji na temat siły rekomendacji w części rewizji zaleceń z 2022 r.</i></p>
<p>ACR/VF 2021</p> <p>(ang. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis)</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny badań RCT, konsensus ekspertów</p> <p>Źródła finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego / Fundacji Zapaleń Naczyń z 2021 roku w zakresie postępowania w zapaleniach naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) w zakresie ziarniniakowatości i mikroskopowego zapalenia naczyń:</p> <p><u>Indukcja remisji w aktywnej, ciężkiej chorobie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z aktywną, ciężką postacią GPA/MPA warunkowo zalecane jest leczenie rytuksymabem zamiast cyklofosfamidem; <u>poziom dowodów - bardzo niski do umiarkowanego</u> • u pacjentów z aktywną, ciężką postacią GPA/MPA warunkowo zaleca się zmniejszenia dawki gl kokortykosteroidów w porównaniu do dawki standardowej gl kokortykosteroidów; <u>poziom dowodów - bardzo niski do umiarkowanego</u> <p><u>Podtrzymanie remisji w aktywnej, ciężkiej chorobie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA, u których nastąpiła remisja choroby po leczeniu cyklofosfamidem lub rytuksymabem warunkowo zalecane jest leczenie rytuksymabem zamiast metotreksatem lub azatiopryną; <u>poziom dowodów – bardzo niski do umiarkowanego</u> • u pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA, u których nastąpiła remisja choroby po leczeniu cyklofosfamidem lub rytuksymabem, warunkowo zalecane jest leczenie metotreksatem lub azatiopryną zamiast mykofenolanem mofetylu; <u>poziom dowodów – bardzo niski do umiarkowanego</u> • u pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA, u których nastąpiła remisja choroby po leczeniu cyklofosfamidem lub rytuksymabem, warunkowo zalecane jest leczenie metotreksatem lub azatiopryną zamiast leflunomidem; <u>poziom dowodów – bardzo niski do niskiego</u> <p><u>Leczenie nawrotów choroby:</u></p>

Rekomendacje/wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis)
	<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z GPA/MPA, u których nastąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby, nieotrzymujących rytuksymabu w celu podtrzymania remisji warunkowo zalecane jest leczenie rytuksymabem zamiast cyklofosfamidem w celu przywrócenia remisji; <u>poziom dowodów – niski</u> u pacjentów z GPA/MPA, u których nastąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby, otrzymujących rytuksymab w celu podtrzymania remisji, warunkowo zalecana jest zmiana rytuksymabu na cyklofosfamid zamiast otrzymywania dodatkowego rytuksymabu w celu przywrócenia remisji; <u>poziom dowodów – bardzo niski</u> <p><i>Brak informacji na temat siły rekomendacji</i></p>
<p>BSR/BPHR 2014</p> <p>(ang. BSR and BHPH guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis)</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Brytyjskiej Grupy Roboczej Profesjonalistów Zdrowotnych w dziedzinie Reumatologii dotyczące postępowania w zapaleniach naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA)</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>Ia - dowody pochodzące z metaanaliz badań RCT Ib - dowody pochodzące z co najmniej 1 badania RCT IIa - dowody pochodzące z co najmniej 1 badania nierandomizowanego z grupą kontrolną IIb - dowody pochodzące z co najmniej 1 typu badania quasi-eksperymentalnego III - dowody pochodzące z badań opisowych (badania porównawcze, badania korelacji, badania kliniczno-kontrolne) IV - dowody pochodzące z raportów lub opinii komisji eksperckich i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – na podstawie dowodów I kategorii B – na podstawie dowodów II kategorii lub ekstrapolacji rekomendacji zalecanych na podstawie dowodów I kategorii C – na podstawie dowodów III kategorii lub ekstrapolacji rekomendacji zalecanych na podstawie dowodów I lub II kategorii D – na podstawie dowodów IV kategorii lub ekstrapolacji rekomendacji zalecanych na podstawie dowodów II lub III kategorii</p> <p>U wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano zapalenie naczyń związane z ANCA, powinno się podejrzewać chorobę o ciężkim nasileniu, potencjalnie zagrażającą życiu lub funkcjonowaniu narządów wewnętrznych. W związku z powyższym u tych pacjentów powinna zostać przeprowadzona ocena pod kątem leczenia glikokortykosteroidami i pulsacyjnymi wlewami dożylnymi cyklofosfamidu lub rytuksymabu – <u>1a/A, konsensus: 100%</u></p> <p><u>Indukcja remisji:</u></p> <p><u>Cyklofosfamid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid powinien być podawany pulsacyjnie w postaci wlewów dożylnych początkowo w odstępie czasowym 2 tygodni, a następnie 3 tygodni – <u>1a/A, konsensus: 90%</u> pacjenci leczeni cyklofosfamidem powinni być regularnie monitorowani w kierunku leukopenii, natomiast w razie wystąpienia leukopenii/neutropenii dawka cyklofosfamidu powinna być zmniejszona – <u>1b/B, konsensus: 100%</u> kurs terapii cyklofosfamidem powinien trwać co najmniej 3 miesiące i nie może przekraczać 6 miesięcy – <u>1b/B, konsensus: 90%</u> w czasie całego okresu życia nie należy przekraczać dawki 25g cyklofosfamidu – <u>3/C, konsensus: 90%</u> <p><u>Rytuksymab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab jest równie skuteczny, jak cyklofosfamid w leczeniu indukującym remisję u wcześniej nieleczonych pacjentów (<u>1b/A</u>) i jest preferowany w sytuacji, gdy zastosowanie cyklofosfamidu nie jest wskazane (bezpłodność, zakażenie) – <u>1b/B, konsensus: 100%</u> choć obydwa powszechnie stosowane protokoły podania rytuksymabu (375 mg/m²/tydzień przez 4 tygodnie; 1000 mg powtarzane po 2 tygodniach) wydają się być równie skuteczne w indukcji remisji (3/C), jednak w leczeniu zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) rekomendowana jest zarejestrowana dawka rytuksymabu 375 mg/m²/tydzień przez 4 tygodnie – <u>1b/B, konsensus: 100%</u> <p><u>Glikokortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu indukującym remisję u pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) stosowane są wysokie dawki glikokortykosteroidów w skojarzeniu z innymi immunosupresantami (cyklofosfamid, rytuksymab) - <u>1b/A, konsensus: 100%</u>. Glikokortykosteroidy podawane są przeważnie doustnie codziennie w postaci prednizolonu, początkowo w stosunkowo wysokich dawkach (1mg/kg do 60mg) – <u>1b/B</u> z następową, gwałtowną redukcją dawki do 15mg w 12. tygodniu terapii – <u>3/C, konsensus: 100%</u>. dłuższe stosowanie glikokortykosteroidów może zwiększyć ryzyko infekcji, ale mogą również wiązać się ze zmniejszoną częstością nawrotów choroby – <u>1a/A, konsensus: 100%</u>

Rekomendacje/wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis)
	<ul style="list-style-type: none"> dożylny wlewy glikokortykosteroidów (250-500 mg metylprednizolonu) mogą być stosowane tuż przed lub łącznie z pierwszymi dwoma pulsami cyklofosfamidu – <u>1b/C, konsensus: 100%</u> <p><u>Podtrzymanie remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> po skutecznym uzyskaniu remisji powinno się zaprzestać stosowania cyklofosfamidu zastępując go azatiopryną lub metotreksatem – <u>1b/A, konsensus: 100%</u> mykofenolan mofetylu (<u>3/C</u>) lub leflunomid (<u>1b/B</u>) mogą być stosowane alternatywnie w przypadku nietolerancji lub braku skuteczności azatiopryny lub metotreksatu – <u>konsensus: 100%</u> rytuksymab może być także stosowany w ramach terapii podtrzymującej, zaś decyzja o ponownym jego włączeniu do leczenia może być podjęta na podstawie ustalonego schematu odstępów czasowych lub potwierzonego nawrotu choroby – <u>2b/C, konsensus: 100%</u> leczenie podtrzymujące powinno trwać co najmniej 24 miesiące od skutecznego uzyskania remisji choroby – <u>1b/B, konsensus: 100%</u> pacjenci z GPA lub z dodatnim mianem przeciwciał PR3-ANCA powinni kontynuować terapię immunosupresyjną aż do 5 lat – <u>3/C, konsensus: 100%</u> rytuksymab powinien być podawany co 4-6 miesięcy przez okres 2 lat; zalecana dawka rytuksymabu w czasie leczenia podtrzymującego wynosi 1g – <u>2b/B, konsensus: 90%</u> <p><u>Zakończenie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z kontynuowaną remisją trwającą co najmniej 1 rok leczenia podtrzymującego należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów - <u>3/D, konsensus: 90%</u> po 6 miesiącach od zakończenia przyjmowania glikokortykosteroidów można zmniejszyć dawkowanie innej terapii immunosupresyjnej – <u>4/D, konsensus: 100%</u>
<p>EULAR 2016</p> <p>(ang. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis)</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny, konsensus ekspertów</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> wsparcie Europejskiej Ligi Przeciw Reumatyzmowi (EULAR) oraz Europejskiego Stowarzyszenia ds. Dializ i Transplantacji (ERA-EDTA)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej Europejskiej Ligi Przeciw Reumatyzmowi (EULAR) oraz Europejskiego Stowarzyszenia ds. Dializ i Transplantacji (ERA-EDTA) dotyczące postępowania w zapaleniach naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA)</p> <p><u>Poziomy dowód:</u></p> <p>Ia - dowody pochodzące z metaanaliz badań RCT Ib - dowody pochodzące z co najmniej 1 badania RCT IIa - dowody pochodzące z co najmniej 1 badania nierandomizowanego z grupą kontrolną IIb - dowody pochodzące z co najmniej 1 typu badania quasi-eksperymentalnego III - dowody pochodzące z badań opisowych (badania porównawcze, badania korelacji, badania kliniczno-kontrolne) IV - dowody pochodzące z raportów lub opinii komisji eksperckich i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - na podstawie dowodów I kategorii B - na podstawie dowodów II kategorii lub ekstrapolacji rekomendacji zalecanych na podstawie dowodów I kategorii C - na podstawie dowodów III kategorii lub ekstrapolacji rekomendacji zalecanych na podstawie dowodów I lub II kategorii D - na podstawie dowodów IV kategorii lub ekstrapolacji rekomendacji zalecanych na podstawie dowodów II lub III kategorii</p> <p><u>Indukcja remisji w aktywnej, ciężkiej chorobie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z nowozdiagnozowaną, zagrażającą funkcjonowaniu narządów lub życiu postacią choroby w celu indukcji remisji zalecane jest leczenie kombinacją glikokortykoidów i cyklofosfamidu lub rytuksymabu – <u>poziom dowodów: 1, siła rekomendacji: A</u> <p><u>Cyklofosfamid:</u></p> <p>- <u>poziom dowodów: 1A; siła rekomendacji: A; konsensus: 100%.</u></p> <p><u>Rytuksymab:</u></p> <p>- <u>poziom dowodów: 1B; siła rekomendacji: A; konsensus: 82%.</u></p> <p><u>Podtrzymanie remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w celu podtrzymania remisji choroby zalecane jest leczenie kombinacją glikokortykoidów w małej dawce i azatiopryną, rytuksymabem, metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu - <u>poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A</u> <p><u>Azatiopryna:</u></p> <p>- <u>poziom dowodów 1B; siła rekomendacji: A; konsensus: 94%.</u></p> <p><u>Rytuksymab:</u></p>

Rekomendacje/wytyczne	Wytyczne kliniczne w zakresie leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis)
	<p>- <u>poziom dowodów 1B; siła rekomendacji: A; konsensus: 59%</u>.</p> <p><i>Metotreksat:</i></p> <p>- <u>poziom dowodów 1B; siła rekomendacji: A; konsensus: 53%</u>.</p> <p><i>Mykofenolan mofetylu:</i></p> <p>- <u>poziom dowodów: 1B; siła rekomendacji: A; konsensus: 53%</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • po uzyskaniu skutecznej remisji choroby zalecane jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego przez co najmniej 24 miesiące - <u>poziom dowodów 4; stopień zaleceń - D</u>

Podsumowanie:

Zgodnie z wytycznymi BSR/BPHR 2014 u wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano zapalenie naczyń związane z ANCA, powinno się podejrzewać chorobę o ciężkim nasileniu, potencjalnie zagrażającą życiu lub funkcjonowaniu narządów wewnętrznych. W związku z powyższym u tych pacjentów powinna zostać przeprowadzona ocena pod kątem leczenia glikokortykosteroidami i pulsacyjnymi wlewami dożylnymi cyklofosfamidu lub rytuksymabu.

Odnalezione wytyczne wskazują na podobny model leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis).

W ramach zalecanej terapii mającej na celu indukcję remisji najczęściej stosuje się leczenie z wykorzystaniem glikokortykosteroidów oraz cyklofosfamidu lub rytuksymabu (NICE 2022, JRC 2017 [rewizja 2022], BSR/BPHR 2014, EULAR 2016). W wytycznych ACR/VF 2021 w terapii indukującej remisję warunkowo zaleca się możliwość leczenia rytuksymabem w miejsce cyklofosfamidu. Gdy w celu uzyskania remisji nie jest możliwe zastosowanie cyklofosfamidu oraz rytuksymabu japońskie wytyczne JRC 2017 przewidują zastosowanie glikokortykosteroidu w połączeniu z mykofenolanem mofetylu.

Wytyczne prowadzenia leczenia podtrzymującego uzyskaną remisję nie uwzględniają cyklofosfamidu. Terapia podtrzymująca uzyskaną remisję opiera się na stosowaniu glikokortykosteroidów, azatiopryny (JRC 2017, BSR/BPHR 2014), rytuksymabu (NICE 2022, JRC 2017 [rewizja 2022], ACR/VF 2021, BSR/BPHR 2014), metotreksatu (ACR/VF 2021, BSR/BPHR 2014) lub kombinacji małych dawek glikokortykoidów, azatiopryny, rytuksymabu, metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu (EULAR 2016). W przypadku nietolerancji lub braku skuteczności azatiopryny lub metotreksatu w celu podtrzymania remisji brytyjskie wytyczne przewidują alternatywne stosowanie mykofenolanu mofetylu (BSR/BPHR 2014). Leczenie podtrzymujące powinno trwać co najmniej 24 miesiące od momentu skutecznego uzyskania remisji choroby (BSR/BPHR 2014, EULAR 2016)

W dwóch wytycznych (NICE 2022, JRC 2017 [rewizja 2022]) odnaleziono odniesienie do ocenianej technologii lekowej. Wytyczne NICE 2022 rekomendują awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem jako opcję terapeutyczną w leczeniu GPA lub MPA u dorosłych. Dowody z analizowanego w dokumencie wytycznych badania wskazują, że awakopan stosowany równolegle ze standardową terapią GPA lub MPA podtrzymuje remisję choroby u większego odsetka pacjentów i zmniejsza toksyczność wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów. Podobnie w rewizji wytycznych JRC 2017 z 2022 roku awakopan może służyć jako skuteczna alternatywa dla stosowanych w wysokich dawkach glikokortykosteroidów w terapii indukującej remisję w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem

Poniżej zamieszczono odpowiedź Konsultanta Krajowego na pytanie, czy istnieją obecnie krajowe wytyczne/standardy postępowania klinicznego w ocenianym wskazaniu:

„Leczenie opiera się na rekomendacjach EULAR oraz bardziej aktualnych rekomendacjach ACR z 2022r. Niebawem powinny zostać opublikowane uaktualnione rekomendacje EULAR”.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy awakopan (Tavneos) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. We wskazaniu aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) wydano opinię dotyczącą produktu leczniczego MabThera (rituximab). We wskazaniu układowe zapalenie naczyń w przebiegu ziarniniakowatości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego wydano opinię dotyczącą produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny).

Tabela 8. Zestawienie informacji dotyczących przeprowadzonej przez AOTMiT oceny produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)

Wskazanie	Aktywna postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8)
Oceniana interwencja	MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Data oceny	Lipiec 2015 r.
Kategoria dostępności	W ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8)
Opinia Rady Przejrzystości	Opinie Rady Przejrzystości: nr 104/2015 i 105/2015 z dnia 30 lipca 2015 roku: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg, 2 fiol. a 10 ml; kod EAN 5909990418817, w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Jednocześnie Rada uznaje proponowany mechanizm RSS za niewystarczający” „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 500 mg, 1 fiol. a 50 ml; kod EAN 5909990418824, w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Jednocześnie Rada uznaje proponowany mechanizm RSS za niewystarczający”.
Opinia Prezesa	Opinia nr 62/2015 z dnia 31 lipca 2015 r. : „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego • MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, EAN 5909990418817; • MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990418824; w leczeniu aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8) na proponowanych warunkach. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje rozważenie zwiększenia możliwości rozliczenia produktu leczniczego • MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, EAN 5909990418817; • MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990418824; w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów”
Link do dokumentu	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4056-075-2015-zlc

Tabela 9. Zestawienie informacji dotyczących przeprowadzonej przez AOTMiT oceny produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowatości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego

Wskazanie	układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowatości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego
Oceniana interwencja	Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg
Data oceny	Czerwiec 2013 r.
Kategoria dostępności	W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego
Opinia Rady Przejrzystości	Opinia Rady Przejrzystości nr 87/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.: „Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowatości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego”
Opinia Prezesa	Opinia nr 62/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.: „Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochiny), tabletki a 200 mg, we wskazaniu: układowe zapalenie naczyń w przebiegu:

	ziarniniakowości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego.”
Link do dokumentu	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-074-2013/074-2013-zlc

Podsumowanie:

AOTMiT przeprowadziła ocenę jednego produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu aktywna postać ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8). Druga przeprowadzona przez AOTMiT ocena produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) obejmowała wskazanie układowe zapalenie naczyń w przebiegu m.in. ziarniniakowości Wegenera (obok zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss i zapalenia wielomięśniowego).

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Ponadto zwrócono się do konsultantów krajowych w dziedzinach: reumatologia, nefrologia oraz angiologia z prośbą o wskazanie aktualnych opcji terapeutycznych leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) oraz obowiązujących w Polsce wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej ocenianej technologii. Otrzymano odpowiedź od 1 Eksperta.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:

Podstawowymi zasadami leczenia AAV jest indukcja remisji za pomocą silnych leków immunosupresyjnych, a następnie podtrzymanie remisji za pomocą słabszych leków immunosupresyjnych. Cyklofosfamid lub rytuksymab w połączeniu z glikokortykosteroidami uważane są za standardowe leczenie indukcyjne w przypadku narządowego lub zagrażającego życiu AAV. Leczenie podtrzymujące obejmuje również leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub metotreksat. Podczas leczenia podtrzymującego często stosuje się również leczenie glikokortykoidami. Leczenie uzupełniające obejmuje plazmaferezę u pacjentów z ciężką postępującą niewydolnością nerek. Ze względu na poważne skutki uboczne związane z obecnymi terapiami, w tym glukokortykoidami, istnieje zapotrzebowanie na nowe środki terapeutyczne w AAV.

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:

Zgodnie z wytycznymi BSR/BPHR 2014 u wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano zapalenie naczyń związane z ANCA, powinno stosować się podobny model leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis).

W ramach zalecanej terapii mającej na celu indukcję remisji najczęściej stosuje się leczenie z wykorzystaniem glikokortykosteroidów oraz cyklofosfamidu lub rytuksymabu (NICE 2022, JRC 2017 [rewizja 2022], BSR/BPHR 2014, EULAR 2016). Gdy w celu uzyskania remisji nie jest możliwe zastosowanie cyklofosfamidu oraz rytuksymabu japońskie wytyczne JRC 2017 przewidują zastosowanie glikokortykosteroidu w połączeniu z mykofenolanem mofetylu.

Terapia podtrzymująca uzyskaną remisję opiera się na stosowaniu glikokortykosteroidów, azatiopryny (JRC 2017, BSR/BPHR 2014), rytuksymabu (NICE 2022, JRC 2017 [rewizja 2022], ACR/VF 2021, BSR/BPHR 2014), metotreksatu (ACR/VF 2021, BSR/BPHR 2014) lub kombinacji małych dawek glikokortykoidów, azatiopryny, rytuksymabu, metotreksatu lub mykofenolanu mofetylu (EULAR 2016). Leczenie podtrzymujące powinno trwać co najmniej 24 miesiące od momentu skutecznego uzyskania remisji choroby (BSR/BPHR 2014, EULAR 2016)

W dwóch wytycznych (NICE 2022, JRC 2017 [rewizja 2022]) odnaleziono odniesienie do ocenianej technologii lekowej. Wytyczne rekomendują awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem jako opcję terapeutyczną w leczeniu GPA lub MPA u dorosłych. Dowody z analizowanego w dokumencie wytycznych

badania wskazują, że awakopan stosowany równolegle ze standardową terapią GPA lub MPA podtrzymuje remisję choroby u większego odsetka pacjentów i zmniejsza toksyczność wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów.

- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego:

W ocenianym badaniu jako komparator przyjęto prednizon (w dawce zmniejszanej z 60 mg/dobę do 0 w ciągu 20 tygodni) oraz placebo odpowiadające awakopanowi 2x/dobę przez 52 tygodnie. Preparaty na rynku polskim zawierające prednizon (GKS) to: Encorton (tabletki), Rectodelt (czopki)

Prednizon jest hormonem kortykosteroidowym, syntetyczną pochodną kortyzonu, wykazującą działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne dłuższe i ok. 3,5 razy silniejsze niż kortyzon, natomiast słabsze działanie mineralotropowe. Na rozwój stanu zapalnego wpływa objawowo, nie działając na przyczynę. Hamuje przepuszczalność naczyń włosowatych, zmniejszając obrzęk. Nasila rozkład białek oraz glukoneogenezę, nieznacznie zatrzymuje sód i wodę w organizmie, zwiększa wydalanie potasu. Hamuje wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego^[16]

Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych tj. zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia okulistyczne, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia serca dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwałe.^[17]

- wg. opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii

Tabela 10. Aktualnie technologie medyczne stosowane w ocenianym wskazaniu - wg. opinii Konsultanta Krajowego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Glikokortykosteroidy – często przewlekłe w dużych dawkach	98%	96%	X	□	Na podstawie rejestru POLVAS Wójcik K et al. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides – retrospective analysis of POLVAS registry. Clinical Rheumatology. 2019; 38: 2553-2563
Cyklofosfamid	86%	85%	□	x	
Rytuksymab	9%	8%	□	x	
Immunoglobuliny	6%	2%			
Metotreksat	6%	6%	X		
Azatiopryna	5%	5%	X		
Mykofenolan mofetylu	1%	1%	X		

Opracowanie własne AOTMiT

W opinii Konsultanta Krajowego oprócz w/w opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu stosuje się również plazmafereza (u najcięższej chorzy ze stanem zagrożenia życia).

Poniżej zamieszczono odpowiedź Konsultanta Krajowego na pytanie dotyczące problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu:

„Choroba ma u części chorych bardzo ciężki przebieg stanowiący stany zagrożenia życia lub zgon. Część chorych umiera z powodu powikłań przewlekłej glikokortykosteroidoterapii i/lub immunosupresji. Nadal część chorych nie osiąga remisji zwłaszcza przy redukcji glikokortykosteroidów”

W ramach aktualnej listy refundacyjnej (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.) wprowadzono zmiany zapisów dotyczących leczenia podtrzymującego

rytuksymabem oraz związane z tym zmiany w zakresie kryteriów zakończenia leczenia w programie lekowym i badań diagnostycznych. Zidentyfikowano postępowanie z 2015 roku dotyczące oceny produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), dla którego wydano negatywną opinię Prezesa Agencji, wskazując na rozważenie zwiększenia możliwości rozliczenia produktu leczniczego w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Zidentyfikowano również postępowanie z 2013 roku dotyczące oceny produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego, dla którego wydano negatywną opinię Prezesa Agencji.

Obecnie w ramach listy refundacyjnej technologią lekową finansowaną w ocenianym wskazaniu jest rituksymab (w ramach programu lekowego).

W ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych jest dostępny system leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8) – załącznik B.75 Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.

Spśród wyżej wymienionych opcji terapeutycznych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. i Załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023. (poz. 13) - Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2023., refundowane są następujące substancje czynne:

- rituksymab – w ramach programów lekowych B.33., B.75.: Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08), Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)
- cyklofosfamid – w ramach refundacji aptecznej: choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc, w ramach chemioterapii: zakres wskazań objętych refundacją zgodnie z załącznikiem C.13 (761 wskazań)
- azatiopryna – w ramach refundacji aptecznej: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe
- mykofenolan mofetylu – w ramach refundacji aptecznej: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku
- leflunomid – w ramach refundacji aptecznej: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów
- prednizon - w ramach refundacji aptecznej: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe
- metyloprednizolon – w ramach refundacji aptecznej: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego
- metotreksat - w ramach refundacji aptecznej: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe, w ramach chemioterapii: zakres wskazań objętych refundacją zgodnie z załącznikiem C.41 (403)
- immunoglobuliny dożylnie – w ramach programów lekowych B.17, B.62, B.67.: Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89), Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9), Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Obecnie w ramach listy refundacyjnej technologią lekową finansowaną ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu jest rytuksymab (w ramach programu lekowego). Inne opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych przedstawiono powyżej.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) jest rzadką chorobą o nieznannej etiologii charakteryzującą się martwiczym zapaleniem ziarniniakowym, które zwykle zajmuje górne i dolne drogi oddechowe oraz martwiczym zapaleniem naczyń zajmującym zwykle małe i średnie naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki, tętnice i żyły; wyjątkowo rzadko obserwowano zapalenie aorty). Może jednak występować w wielu innych lokalizacjach narządowych dając często nietypowy obraz kliniczny.

Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) to martwicze zapalenie naczyń ograniczone głównie do małych naczyń (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki). Bardzo często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek, rzadziej z zapaleniem włosniczek płucnych. Nie stwierdza się procesu zapalnego poza naczyniami krwionośnymi, w tym zapalenia ziarniniakowego.

U pacjentów zarówno z GPA, jak i MPA zazwyczaj występują niespecyficzne objawy, w tym gorączka, złe samopoczucie, jadłowstręt, utrata masy ciała, bóle mięśni i stawów. Objawy prodromalne mogą trwać od tygodni do miesięcy bez objawów zajęcia określonego narządu. W rezultacie GPA i MPA mogą być początkowo błędnie diagnozowane jako infekcje, nowotwory lub choroby zapalne stawów. Gdy zmiany obejmują ucho, nos i gardło, objawy mogą obejmować zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, kaszel, duszność i krwioplucie. Inne typowe objawy to: nieprawidłowości w oddawaniu moczu (krwiomocz, białkomocz, aktywny osad moczu) z zaburzeniami czynności nerek lub bez, zmiany plamicze na skórze lub objawy dysfunkcji neurologicznej (zwłaszcza opadanie stopy lub nadgarstka). Około jedna czwarta pacjentów ma cechy kliniczne, takie jak poliartropatia wędrująca lub inne objawy, które nie obejmują objawów zagrażających narządowi. Jednak nawet u 80 procent pacjentów z początkowo zdiagnozowanym łagodnym GPA ostatecznie rozwija się zapalenie kłębuszków nerkowych. Brak zajęcia nerek nie oznacza łagodnej choroby, ponieważ zajęcie innych narządów, takich jak płuca, serce, przewód pokarmowy i ośrodkowy układ nerwowy, może być poważne i zagrażać życiu.

Według bazy Orphanet częstość występowania ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA): 1-9 / 100 000, natomiast ciężki przebieg ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA) dotyczy 80% przypadków choroby.

Całkowita wartość wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*.) wynosiła 109,2/100 000 (186,3/100 000 dla kobiet, 27,0/100 000 dla mężczyzn). Natomiast wartość współczynnika YLL (utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu; ang. *Years of Life Lost*) wynosiła 7 958,0/100 000 (5 360,0/100 000 dla kobiet, 2 598,0/100 000 dla mężczyzn).

W ostrej fazie choroby stosuje się leczenie indukujące remisję, a po jej osiągnięciu – leczenie podtrzymujące. Sposób leczenia zależy od obrazu klinicznego i nasilenia choroby. W celu indukcji remisji w przypadku ciężkiej postaci choroby leczeniem z wyboru jest rytuksymab z glikokortykosteroidami. W przypadku niedostępności rytuksymabu stosuje się cyklofosfamid. Cyklofosfamid lub rytuksymab w połączeniu z glikokortykosteroidami uważane są za standardowe leczenie indukcyjne w przypadku narządowego lub zagrażającego życiu AAV. W przypadku nieciężkiej postaci choroby stosuje się metotreksat łącznie z glikokortykosteroidami; w skojarzeniu z glikokortykosteroidami można zastosować rytuksymab albo cyklofosfamid (jak w postaci ciężkiej), azatioprynę lub mykofenolan mofetylu, ew. sam glikokortykosteroid. W ramach terapii podtrzymującej po uzyskaniu remisji klinicznej przez ≥ 2 lata (optymalny czas nieznan) stosuje się glikokortykosteroidy w skojarzeniu z jednym z następujących leków: rytuksymab, metotreksat, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub leflunomid.

Tavneos (awakopan) uzyskał rejestrację EMA 11 stycznia 2022 roku. Rozpatrywana technologia medyczna nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej opublikowane po dacie rejestracji leku rekomendują awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem jako opcję terapeutyczną w leczeniu GPA lub MPA u dorosłych. Dowody z analizowanego w wytycznych badania wskazują, że awakopan stosowany równolegle ze standardową terapią GPA lub MPA podtrzymuje remisję choroby u większego odsetka pacjentów i zmniejsza toksyczność wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów.

Obecnie w ramach listy refundacyjnej technologią lekową finansowaną w ocenianym wskazaniu jest rytuksymab (w ramach programu lekowego).

Leczenie podtrzymujące obejmuje również leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub metotreksat. Podczas leczenia podtrzymującego często stosuje się również leczenie glikokortykoidami. Leczenie uzupełniające obejmuje plazmaferezę u pacjentów z ciężką postępującą niewydolnością nerek.

Ze względu na poważne skutki uboczne związane z obecnymi terapiami, w tym glikokortykosteroidami, istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna w zakresie AAV. Istnieje zapotrzebowanie na bezpieczniejsze, wygodne środki terapeutyczne, które są w stanie szybko opanować aktywność choroby i które mogą bezpiecznie utrzymywać remisję [10]

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem następujących danych:

- liczebność populacji Polski: 37 907 704, populacja osób dorosłych: 30 915 063 (dane na rok 2021 r., Rocznik Demograficzny 2022) [18]
- częstość występowania ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA): 1-9 / 100 000 [19]
- ciężki przebieg ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA) stanowi 80% [8]
- obecna liczba chorych w Polsce: 4 000 – 8 000 (na podstawie danych Konsultanta Krajowego)
- liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: 460 – 1 400 (na podstawie danych Konsultanta Krajowego)
- odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana: 10-20% (na podstawie danych Konsultanta Krajowego)

4.1.2. Wyniki oszacowań

Tabela 11. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: M31.3, M31.7, M31.8

ICD-10	Nazwa ICD-10	2017	2018	2019	2020	2021	2022 półrocze I	Suma końcowa
M31.3	Ziarniniakowatość Wegenera	1 130	1 226	1 398	1 313	1 422	1 219	2 892
M31.7	M kroskopowe zapalenie wielonaczyniowe	1	7	17	24	49	49	87
M31.8	Inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych	728	640	725	636	665	475	2 152
Suma końcowa		1 770	1 786	2 040	1 882	2 041	1689	4 667

Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 12. Liczba pacjentów korzystających z programu B.75

2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022 półrocze I	Suma
1	51	80	94	82	103	100	83	368

Opracowanie własne AOTMiT

Tabela 13. Szacowana wielkość populacji docelowej w Polsce

		Liczba osób
Liczebność populacji Polski		37 907 704
Liczebność populacji osób dorosłych w Polsce		30 915 063
Częstość występowania ziarniniakowatości z	Przy założeniu 1–9 / 100 000	309 – 2 782
	Dane Konsultanta Krajowego	4 000 – 8 000

zapaleniem naczyń (GPA i MPA)		
Pacjenci z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA i MPA)	Przy założeniu 1–9 / 100 000	247- 2 225
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce (na podstawie opinii Konsultanta Krajowego)		460 – 1 400
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana (10-20% na podstawie opinii Konsultanta Krajowego)	Dane Konsultanta Krajowego	Dla 10%: 400 - 800 Dla 20%: 800 – 1 600

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie oficjalnych danych demograficznych (rocznik Głównego Urzędu Statystycznego, GUS), odnalezionych danych epidemiologicznych oraz opinii Konsultanta Krajowego w zakresie rozpowszechnienia ciężkiej, czynnej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) populację pacjentów w Polsce oszacowano na 400 – 1 600 pacjentów.

Poniżej zamieszczono odpowiedź Konsultanta Krajowego na pytania dodatkowe dotyczące szacowania populacji w ocenianym wskazaniu:

- czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?:

„Wszyscy chorzy, a zwłaszcza z bardzo aktywnym zapaleniem naczyń lub z zajęciem narządu mogącym doprowadzić do trwałego inwalidztwa np. oczodół, nerki, płuca”

- czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?

„Nie ma takiej grupy”

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Tavneos (awakopan) w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem we wskazaniu u pacjentów dorosłych z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 22.02.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku numer 1 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Tavneos (awakopan) w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie III fazy z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo technologii lekowej awakopan u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15 Skrókowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Jayne 2021 (ADVOCATE) NCT:02994927 Źródło finansowania: ChemoCentryx	RCT 1:1, podwójnie zaślepione, podwójnie pozorowane fazy 3, wielośrodkowe, Cel badania: ustalenie, czy awakopan może zapewnić skuteczne leczenie pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA, pozwalając na ograniczenie	Liczba pacjentów ogółem: 331 Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie kliniczne GPA lub MPA wiek ≥ 18 lat z nowo rozpoznany lub nawrotowy AAV, wymagającym leczenia cyklofosfamidem lub rytuksymabem (możliwy udział młodzieży w wieku 12 -17 lat zgodnie z wewnętrznymi regulacjami) 	Interwencja: 30 mg awakopan 2x/dobę przez 52 tygodnie oraz schemat zmniejszania dawki z użyciem placebo odpowiadającego prednizonowi przez 20 tygodni N=166 Komparator: prednizon (w dawce zmniejszanej)	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z remisją choroby, zdefiniowaną jako osiągnięcie wyniku w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) równego 0, i niestosujących glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>stosowania glikokortykosteroidów bez niekorzystnego wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność.</p> <p>okres obserwacji: 52 tyg.</p> <p>Czas trwania badania 15 marca 2017 roku do 1 listopada 2019 roku</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pozytywny wynik testu PR3 lub MPO • ≥ 1 duży objaw lub ≥ 3 małe objawy lub ≥ 2 objawy w module nerkowym w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) • eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² w badaniu przesiewowym <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cięża lub karmienie piersią • Krwotok pęcherzykowy wymagający wspomagania wentylacji płuc podczas badania przesiewowego • wieloukładowa choroba autoimmunologiczna • Wymagana dializa lub wymiana osocza w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania • Przeszczep nerki • przyjmowanie cyklofosfamidu w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania • przyjmowanie dożylnych glikokortykoidów >3000 mg odpowiednika metyloprednizolonu, w ciągu 4 tygodni przed badaniem kwalifikującym • przyjmowanie stale doustnej dziennej dawki glikokortykoidu >10 mg, odpowiednika prednizonu, przez ponad 6 tygodni przed badaniem kwalifikującym • przyjmowanie rytuksymabu lub innego przeciwciała monoklonalnego w ciągu 52 tygodni od kwalifikacji lub 26 tygodni jeśli nastąpiła rekonstytucja limfocytów B (tj. liczba CD19 > 0,01x10⁹/L); leczenie przeciwko TNF, abataceptem, alemtuzumabem, dożylną immunoglobuliną (IVIg), belimumabem, tocilizumabem lub ekulizumabem w ciągu 12 tygodni przed badaniem kwalifikującym • Przy planowanym leczeniu cyklofosfamidem - niedrożność odpływu moczu, czynne zakażenie (zwłaszcza zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca) lub liczba płytek krwi <50 000/μl przed rozpoczęciem leczenia • udział we wcześniejszym badaniu CCX168 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <p>1</p>	<p>z 60 mg/dobę do 0 w ciągu 20 tygodni) oraz placebo odpowiadające awakopanowi 2x/dobę przez 52 tygodnie</p> <p>N = 164 (1 osoba spośród 165 przydzielonych do grupy została wykluczona przed rozpoczęciem leczenia z powodu niespełnienia kryteriów włączenia)</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali cyklofosfamid lub rytuksymab.</p>	<p>tygodni przed 26. tygodniem,</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z trwałą remisją, zdefiniowaną jako remisja w 26. tygodniu bez nawrotu do 52. tygodnia, oraz wynik w skali BVAS równy 0, i niestosujących glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 52. tygodniem. <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksyczność wywołana przez glikokortykosteroidy (GTI-CWS, GTI-AIS) • Ocena jakości życia (SF-36 , EQ-5D-5L) • Nawrót choroby oceniany w analizie czasu do wystąpienia zdarzenia • Zmiana w eGFR • stosunek albuminy do kreatyniny w moczu; <p><u>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosunek białka chemotaktycznego monocytów w moczu 1:kreatynina • Wskaźnik Uszkodzeń Zapalenia Naczyń (zakres od 0 do 64, z wyższymi wynikami wskazującymi na większe uszkodzenia) • Działania niepożądane

MPO – przeciwciała przeciw mieloperoksydazie, (ang. anti-myeloperoxidase) PR3 - przeciwciała przeciwko proteinazie 3 (ang. anti-proteinase 3), TNF – czynnik martwicy nowotwrów (ang. tumor necrosis factor)

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 16. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Pivota l	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzykresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NIE	Controlled Trial Evaluating Avacopan in C3 Glomerulopathy (ACCOLADE) (NCT 03301467)	2	Zakończ one	-	29.09.2017	-	27.10.2021	57	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03301467	14.10.2022
TAK	A Phase 3 Clinical Trial of CCX168 (Avacopan) in Patients With ANCA-Associated Vasculitis (ADVOCATE) (NCT 02994927)	3	Zakończ one	-	15.03.2017	-	01.11.2019	331	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02994927	09.09.2022
NIE	Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of CCX168 in ANCA-Associated Vasculitis (NCT 02222155)	2	Zakończ one	-	09.2014	-	09.2016	42	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02222155	-
NIE	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects With ANCA-Associated Vasculitis (NCT 01363388)	2	Zakończ one	-	08.2011		01.2016	67	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363388	27.07.2020

PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Tavenos (avacopan) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnaleziono 4 badania w tym 1 badania rejestracyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii (ADVOCATE NCT 02994927). Wszystkie badania mają status zakończonych.

5.4 Ocena jakości badań

1.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – badanie ADVOCATE

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako < niskie, wysokie, pewne zastrzeżenia >
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

WNIOSKI:

Badanie ADVOCATE było badaniem fazy 3, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo i prednizonem (glikokortykosteroid).

Jakość badania ADVOCATE oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0.

Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 1 z 5 domen tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji. Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

5.4.2. Opis komparatora

W ocenianym badaniu jako komparator przyjęto prednizon (w dawce zmniejszanej z 60 mg/dobę do 0 w ciągu 20 tygodni) oraz placebo odpowiadające awakopanowi 2x/dobę przez 52 tygodnie.

Preparaty na rynku polskim zawierające prednizon (GKS) to: Encorton (tabletki), Rectodelt (czopki)

Prednizon jest hormonem kortykosteroidowym, syntetyczną pochodną kortyzonu, wykazującą działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne dłuższe i ok. 3,5 razy silniejsze niż kortyzon, natomiast słabsze działanie mineralotropowe. Na rozwój stanu zapalnego wpływa objawowo, nie działając na przyczynę. Hamuje przepuszczalność naczyń włosowatych, zmniejszając obrzęk. Nasila rozkład białek oraz glukoneogenezę, nieznacznie zatrzymuje sód i wodę w organizmie, zwiększa wydalanie potasu. Hamuje wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego^[20]

Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych tj. zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia okulistyczne, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia serca dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwale.^[21]

5.4.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe w badaniu:

- Klinicznie istotne:

- Remisja choroby- zdefiniowana jako osiągnięcie wyniku w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) równego 0, i niestosujących glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem,
- Trwała remisja, zdefiniowana jako remisja w 26. tygodniu bez nawrotu do 52. tygodnia, oraz wynik w skali BVAS równy 0, i niestosujących glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 52. tygodniem.
- Ocena jakości życia (SF-36 , EQ-5D-5L)
- Nawrót choroby oceniany w analizie czasu do wystąpienia zdarzenia
- Toksyczność wywołana przez glukokortykosteroidy (GTI-CWS, GTI-AIS)
- Surogaty
- Zmiana w eGFR
- stosunek albuminy do kreatyniny w moczu;
- stosunek białka chemotaktycznego monocytów w moczu 1:kreatynina
- Wskaźnik Uszkodzeń Zapalenia Naczyń (zakres od 0 do 64, z wyższymi wynikami wskazującymi na większe uszkodzenia)

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Pierwszorzędowe punkty końcowe testowano sekwencyjnie pod kątem równoważności (non-inferiority) i przewagi (superiority).

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Glikokortykosteroidy były stosowane również przez pacjentów z ramienia awakopanu (choć średnia dzienna dawka stanowiła 1/3 dawki przyjmowanej przez pacjentów z ramienia prednizonu)
- Dodatkowe stosowanie glikokortykosteroidów było częstsze w grupie prednizonu niż w grupie awakopanu
- Rytuksymab i cyklofosfamid stosowano jako leczenie immunosupresyjne podczas badania u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko proteinazie 3 oraz u pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie, a także pacjentów z nowo rozpoznanym zapaleniem naczyń i pacjentów z chorobą nawracającą; zatem populacja badana była heterogeniczna
- Okres obserwacji w badaniu był niewystarczający względem oceny trwałości efektów zdrowotnych, w szczególności utrzymania remisji
- Dla remisji ocenianej w 26 tygodniu leczenia wykazano jedynie efekt non-inferiority bez wykazania efektu superiority ocenianej interwencji.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W badaniu brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 1 RCT będące podstawą rejestracji produktu leczniczego Tavneos (awakopan). Badanie ADVOCATE było badaniem fazy 3, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo i prednizonem (glikokortykosteroid).

Jakość badania ADVOCATE oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0.

Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 1 z 5 domen tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji. Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

Pierwszorzędowe punkty końcowe testowano sekwencyjnie pod kątem równoważności (*non-inferiority*) i przewagi (*superiority*).

Okres obserwacji w badaniu był niewystarczający względem oceny trwałości efektów zdrowotnych, w szczególności utrzymania remisji.

Dla remisji ocenianej w 26 tygodniu leczenia wykazano jedynie efekt *non-inferiority* bez wykazania efektu *superiority* ocenianej interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne podsumowujące wyniki z badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Badanie Jayne 2021 (ADVOCATE) obejmowało 331 pacjentów, 166 przydzielono do otrzymywania awakopanu, a 165 do otrzymywania prednizonu. Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono poniżej

Odsetek pacjentów z remisją oraz trwałą remisją choroby

Remisja choroby zdefiniowano jako osiągnięcie wyniku w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) równego 0 oraz brak przyjmowania glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem)

Trwałą remisję choroby zdefiniowano jako remisja w 26. tygodniu bez nawrotu do 52. tygodnia, oraz wynik w skali BVAS równy 0 oraz brak przyjmowania glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 52. tygodniem.

Średni wynik w skali BVAS na początku badania wynosił 16 w obu grupach. Oba pierwszorzędowe punkty końcowe testowano sekwencyjnie pod kątem równoważności (*non-inferiority*) i przewagi (*superiority*) przy użyciu procedury „gatekeeping” w celu zachowania wskaźnika błędów typu I na poziomie 0,05

Remisję w 26. tygodniu zaobserwowano u 72,3% otrzymujących awakopan i 70,1% otrzymujących prednizon (różnica wynosi 3,4 punktu procentowego $p < 0,001$ dla *non-inferiority*; dla *superiority* różnica nieistotna statystycznie).

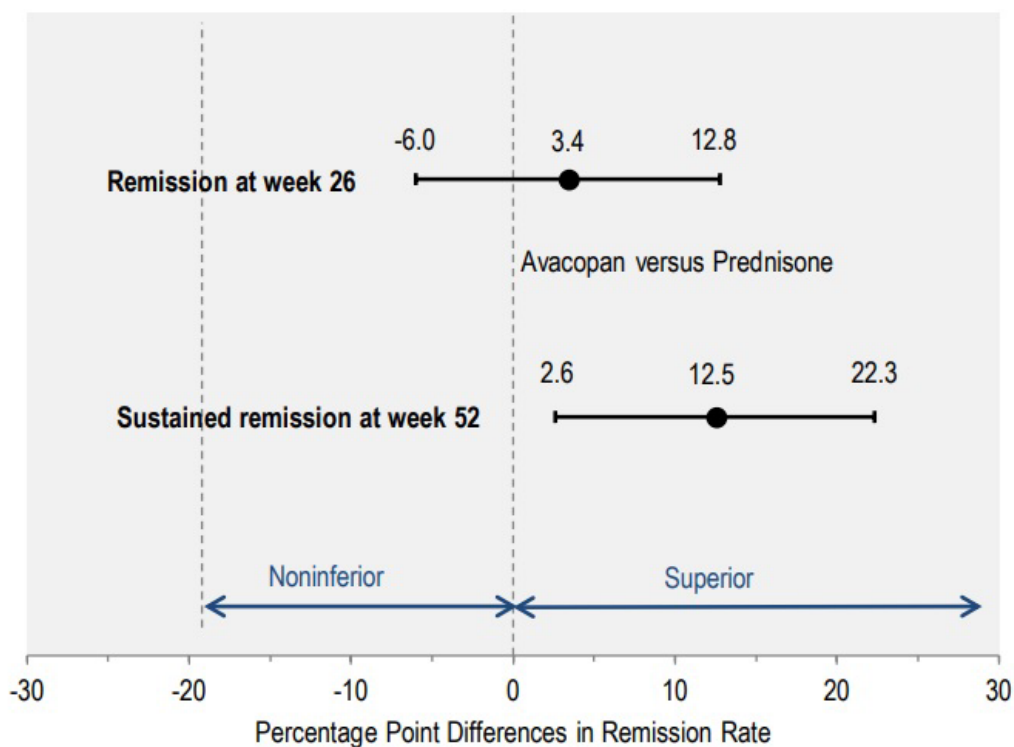
Trwałą remisję w 52. tygodniu zaobserwowano u 65,7% otrzymujących awakopan i u 54,9% otrzymujących prednizon (różnica wynosi 12,5 punktu procentowego ; 95% P $< 0,001$ dla *non-inferiority* ; $p = 0,007$ *superiority*). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Odsetek pacjentów z remisją oraz trwałą remisją choroby

Punkt końcowy	Awakopan +PLC N=166	Prednizon+PLC N=164	Różnica pp (95%CI)	Awakopan +PLC/ Prednizon+PLC
	n/N%	n/N %		wartość p
Remisja (26 tydz.)	120/166 (72,3)	115/164 (70,1)	3,4 (-6,0 ; 12,8)	$p < 0,001$ dla <i>non-inferiority</i> $p = 0,24$ dla <i>superiority</i>
Trwała remisja (52 tydz.)	109/166 (65,7)	90/164 (54,9)	12,5 (2,6; 22,3)	$p < 0,001$ dla <i>non-inferiority</i> $p = 0,007$ dla <i>superiority</i> $^{\wedge}$ RR= 1,197 (95% CI: 1,002; 1,43)

pp- punkty procentowe

$^{\wedge}$ Obliczenia własne Agencji (RR – risk ratio)



Rysunek 4 Różnica we wskaźnikach remisji awakopan vs. prednizon

Toksyczność wywołana przez glikokortykosteroidy

Toksyczność wywołana przez glikokortykoidy, (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów±SEM) dla GTI-CWS w 26. tygodniu wyniosła 39,7 w grupie awakopan i 56,6 w grupie prednizonu, różnica między grupami wyniosła -16,8 punktu (95% CI, -25,6 do -8,0), a dla GTI-AIS w 26. tygodniu wyniosła 11,2 w grupie awakopan i 23,4 w grupie prednizonu; różnica między grupami wyniosła -12,1 punktu (95% CI, -21,1 do -3,2). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Toksyczność wywołana przez glikokortykosteroidy

Okres obserwacji	Awakopan +PLC	Prednizon+PLC	Różnica (95%CI)
	(LSM±SEM)	(LSM±SEM)	
GTI-CWS			
13 tyg	25,7±3,40 (n=160)	36,6 ±3,41 (n=161)	-11,0 (-19,7; -2,2)
26 tydz.	39,7±3,43 (n=154)	56,6±3,45 (n=153)	-16,8 (-25,6;-8,0)
GTI-AIS			
13 tydz.	9,9±3,45 (n=160)	23,2±3,46 (n=161)	-13,3 (-22,2;-4,4)
26 tydz.	11,2±3,48 (n=154)	23,4±3,50 (n=153)	-12,1(-21,1;-3,2)

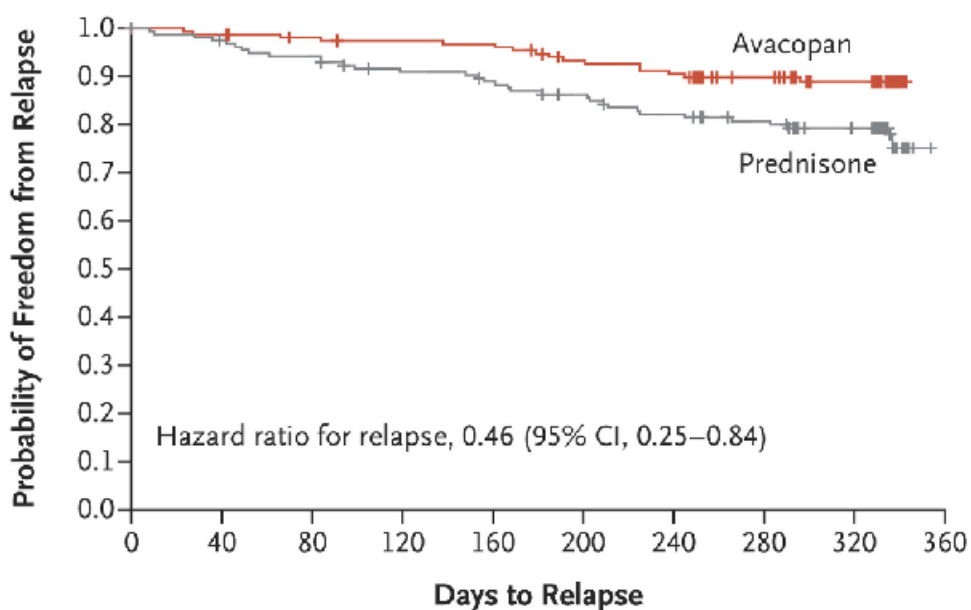
GTI-CWS wskaźnik toksyczności – skala skumulowanego pogorszenia, GTI-AIS wskaźnik toksyczności – skala łącznej poprawy

Nawrót choroby po remisji

W ramieniu awakopanu 16 ze 158 pacjentów (10,1%) i 33 ze 157 pacjentów (21,0%) w ramieniu prednizonu miało nawrót choroby. Współczynnik ryzyka nawrotu po remisji (awakopan vs. prednizon) wyniósł 0,46 (95% CI, 0,25 do 0,84). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Nawrót choroby po remisji

	Awakopan +PLC N=120	Prednizon+PLC N=115	HR (95%CI)
	n/N%	n/N %	
Nawrót choroby.	16/158 (10,1)	33/157 (21,0)	0,46 (0,25 do 0,84).



No. at Risk

Avacopan	158	153	149	146	145	133	129	115	92	0
Prednisone	157	151	146	137	133	126	119	111	90	0

Rysunek 5 Nawrót choroby po remisji

Zmiana w eGFR

W 52. tygodniu średnia zmiana eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła 7,3 ml/min/1,73 m² w grupie awakopanu i 4,1 ml/min/1,73 m² w grupie prednizonu, a różnica między grupami wyniosła 3,2 ml/min/1,73 m² (95% CI, 0,3 do 6,1). Wśród pacjentów z chorobą nerek w stadium 4 (tj. wyjściowy eGFR <30 ml/min/1,73 m²) średnia zmiana w 52. tygodniu wyniosła 13,7 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej awakopan i 8,2 ml na minutę na 1,73 m² w grupie prednizonu, a różnica między grupami wynosiła 5,6 ml/min/1,73 m² (95% CI, 1,7 do 9,5). Dwóch pacjentów z grupy awakopanu i 4 z grupy prednizonu otrzymało dializę w okresie leczenia.

Tabela 20 Zmiana w eGFR

Okres obserwacji	Awakopan +PLC	Prednizon+PLC	Różnica (95%CI)
	(LSM±SEM)	(LSM±SEM)	
Wartość bazowa (Mean± SEM)	44,6±2,42 (n=131)	45,6±2,36 (n=134)	-
Zmiana w 26 tyg (ml/min/1,73 m ²)	5,8±1,04 (n=121)	2,9±1,03 (n=127)	2,9 (0,1;5,8)
Zmiana w 52 tyg (ml/min/1,73 m ²)	7,3±1,05 (n=119)	4,1±1,03 (n=125)	3,2 (0,3;6,1)

Ocena jakości życia (SF-36 , EQ-5D-5L)

Wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzonej za pomocą SF-36 i EQ-5D-5L. Wynik w skali SF-36 i skali kwestionariusza EuroQoL Group 5-Dimensions 5-Level Questionnaire (EQ-5D-5L) mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia.

Wyniki w skali SF-36 w komponentcie fizycznej w 26 tyg. (obliczona metodą (LSM±SEM)) w ramieniu awakopanu wyniosła 4,45±0,73 a w ramieniu prednizonu 1,34±0,74, różnica między grupami wyniosła 3,10 (95% CI 1,17;5,03), natomiast w komponentcie psychicznej w grupie awakopanu 4,85±0,83, a w grupie prednizonu 3,27±0,84 (różnica 1,58 (95% -0,61;3,77)).

W skali Ocena jakości życia (EQ-5D-5L) - VAS w 26 tyg. w ramieniu awakopanu wyniosła 9,1±1,38 a w ramieniu prednizonu 5,5±1,39 (różnica 3,6(95% -0,1;7,2), natomiast INDEX EQ-5D-5L –w grupie interwencji wyniósł 0,02±0,014, a komparatora 0,00±0,015 (różnica 0,02 (95% -0,01;0,06))

Wyniki w skali SF-36 w komponentcie fizycznej w 52 tyg. (obliczona metodą (LSM±SEM)) w ramieniu awakopanu wyniosła 6,39±0,84 a w ramieniu prednizonu 4,69±0,85 (różnica 1,70 (95% -0,52;3,92), natomiast w komponentcie psychicznej w grupie awakopanu 6,39±0,84 , a w grupie prednizonu 4,69±0,85 (różnica 1,70 (95% -0,52;3,92)).

Wyniki w skali (EQ-5D-5L) - VAS 52 tyg. w ramieniu awakopanu wyniosła 13,0±1,39 a w ramieniu prednizonu 7,1±1,41 (różnica 5,9(CL95% 2,3;9,6)), natomiast INDEX EQ-5D-5L w grupie interwencji wyniósł 0,05±0,015, a komparatora 0,00±0,015 (różnica 0,05 (CL 95% 0,01;0,09))

Zmiany oceny jakości życia odpowiadały wynikom remisji i trwałej remisji. Wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 21 Ocena jakości życia (SF-36 , EQ-5D-5L)

Okres obserwacji	Awakopan +PLC	Prednizon+PLC	Różnica (95%CI)
	(LSM±SEM)	(LSM±SEM)	
Ocena jakości życia (SF-36)			
Komponent fizyczny			
Wynik bazowy(Mean± SEM)	39,2±0,8 (n=165)	40,1±0,83 (n=160)	-
Zmiana w 26 tyg	4,45±0,73 (n=153)	1,34±0,74 (n=147)	3,10(1,17;5,03)
Zmiana w 52 tyg	4,98±0,74 (n=147)	2,63±0,75 (n=144)	2,35(0,40;4,31)
Ocena jakości życia (SF-36)			
Komponent psychiczny			
Wynik bazowy(Mean± SEM)	44,2±0,98 (n=166)	42,1±1,05 (n=160)	-
Zmiana w 26 tyg	4,85±0,83 (n=154)	3,27±0,84 (n=147)	1,58(-0,61;3,77)
Zmiana w 52 tyg	6,39±0,84 (n=148)	4,69±0,85 (n=144)	1,70(-0,52;3,92)
Ocena jakości życia (EQ-5D-5L)			
VAS			
Wynik bazowy(Mean± SEM)	65,8±1,51 (n=166)	63,4±1,78 (n=62)	-
Zmiana w 26 tyg	9,1±1,38 (n=153)	5,5±1,39 (n=150)	3,6(-0,1;7,2)
Zmiana w 52 tyg	13,0±1,39 (n=149)	7,1±1,41 (n=146)	5,9(2,3;9,6)
Ocena jakości życia (EQ-5D-5L)			
INDEX			
Wynik bazowy(Mean± SEM)	0,75±0,018 (n=166)	0,77±0,018 (n=160)	-
Zmiana w 26 tyg	0,02±0,014 (n=152)	0,00±0,015 (n=146)	0,02(-0,01;0,06)
Zmiana w 52 tyg	0,05±0,015 (n=149)	0,00±0,015 (n=145)	0,05(0,01;0,09)

VAS-ang. Visual Analogue Scale

Wyniki pozostałych drugorzędowych punktów końcowych zestawiono w poniższych tabelach

Procentowa zmiana parametru albumina/kreatynina w moczu oraz stosunek Chemokina MCP-1/kreatynina

Tabela 22 Procentowa zmiana parametru albumina/kreatynina w moczu oraz stosunek Chemokina MCP-1/kreatynina

Okres obserwacji	Awakopan +PLC	Prednizon+PLC	Różnica (95%CI)
	(LSM±SEM)	(LSM±SEM)	
albumina/kreatynina w moczu			
Wynik bazowy(G, Zakres) mg/g	432,9 (20-6461) (n=125)	312,2 (11-5367) (n=128)	-
Zmiana % w 26 tyg	-63±9,7 (n=113)	-70±9,5 (n=118)	25(-3;61)
Zmiana % w 52 tyg	-74±9,8 (n=109)	-77±9,6 (n=114)	12(-14;45)
stosunek chemokina MCP-1/kreatynina			
Wynik bazowy (G, Zakres)pg/mg	983,8(138-6145) (n=127)	947,8(160-6525) (n=130)	-
Zmiana% w 26 tyg	-67±5,9 (n=106)	-64±5,7 (n=117)	-
Zmiana % w 52 tyg	-73±6,0 (n=106)	-71±5,9 (n=108)	-10(-23;6)

Chemokina MCP-1 - ang. *monocyte chemoattractant protein-1* G-średnia geometryczna

Wskaźnik Uszkodzeń Zapalenia Naczyń (zakres od 0 do 64, z wyższymi wynikami wskazującymi na większe uszkodzenia)

Tabela 23 Wskaźnik Uszkodzeń Zapalenia Naczyń

Okres obserwacji	Awakopan +PLC	Prednizon+PLC	Różnica (95%CI)
	(LSM±SEM)	(LSM±SEM)	
Wynik bazowy (Mean± SEM)	0,66 ±0,120 (n=165)	0,72±0,109 (n=163)	-
26 tyg	1,06±0,090 (n=161)	0,97 ±0,92 (n=155)	0,09 (-0,14;0,32)
52 tyg	1,17±0,091 (n=150)	1,15±0,093 (n=151)	0,02 (-0,21;0,25)

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Tabela 24 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane	Awakopan (N=166)	Prednizon (N=164)	RR (95% CI)
Każde zdarzenie niepożądane — n (%)	164 (98,8)	161 (98,2)	1,01 (0,98; 1,03) NS
Ciężkie zdarzenie niepożądane — n (%)	39 (23,5)	41 (25,0)	0,94 (0,64; 1,38) NS
Zdarzenie niepożądane zagrażające życiu— n (%)	8 (4,8)	14 (8,5)	0,56 (0,24; 1,31) NS
Śmierć — n (%)	2 (1,2)	4 (2,4)	0,49 (0,09; 2,66) NS
Każde poważne zdarzenie niepożądane— n (%)	70 (42,2)	74 (45,1)	0,93 (0,73; 1,19) NS
Każde poważne zdarzenie związane z zaostrzeniem zapalenia naczyń— n (%)	17 (10,2)	23 (14,0)	0,73 (0,41; 1,32) NS
Każde poważne zdarzenie niezwiązane z zaostrzeniem zapalenia naczyń— n (%)	62 (37,3)	64 (39,0)	0,96 (0,73; 1,26) NS
Odstawienie badanego leku z powodu zdarzenia niepożądanego — n (%)	26 (15,7)	29 (17,7)	0,89 (0,55; 1,44) NS
Jakakolwiek infekcja— n (%)	113 (68,1)	124 (75,6)	0,9 (0,79; 1,03) NS
Każda poważna infekcja — n (%)	22 (13,3)	25 (15,2)	0,87 (0,51; 1,48) NS
Jakakolwiek poważna infekcja — n (%)	6 (3,6)	11 (6,7)	0,54 (0,2; 1,42) NS
Śmierć z powodu infekcji — n (%)	1 (0,6)	2 (1,2)	0,49 (0,05; 5,39) NS
Infekcja zagrażająca życiu — n (%)	1 (0,6)	2 (1,2)	0,49 (0,05; 5,39) NS
Poważne zdarzenie niepożądane w postaci nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby — n (%)	9 (5,4)	6 (3,7)	1,48 (0,54; 4,07) NS
Jakiekolwiek zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z gl kokortykosteroidami — n (%) :	110 (66,3)	132 (80,5)	0,82 (0,72; 0,94) p=0,004 NNT=8 (21;5)
• Układu sercowo-naczyniowego	72 (43,4)	85 (51,8)	0,84 (0,67; 1,05) NS
• Infekcje	22 (13,3)	25 (15,2)	0,87 (0,51; 1,48) NS
• układu pokarmowego	3 (1,8)	4 (2,4)	0,74 (0,17; 3,26) NS
• Psychologiczny	27 (16,3)	39 (23,8)	0,68 (0,44; 1,06) NS
• Endokrynologiczne lub metaboliczne	23 (13,9)	48 (29,3)	0,47 (0,3; 0,74) p=0,001 NNT=7 (15;5)
• Dermatologiczne	14 (8,4)	28 (17,1)	0,49 (0,27; 0,9) p=0,022 NNT=12 (67;7)
• Układu mięśniowo-szkieletowego	19 (11,4)	21 (12,8)	0,89 (0,5; 1,6) NS
• Narządu wzroku	7 (4,2)	12 (7,3)	0,58 (0,23; 1,43) NS
Jakiekolwiek zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z gl kokortykosteroidami— n (%)	107 (64,5)	131 (79,9)	0,81 (95% CI: 0,7; 0,93)p=0,002 NNT= 7 (17;5)
Jakiekolwiek poważne zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z prednizonem— n (%)	11 (6,6)	24 (14,6)	0,45 (95% CI: 0,23; 0,89) p=0,022 NNT=13(72;7)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (na podstawie ChPL)

Podwyższone wyniki testów wątrobowych

- u pacjentów otrzymujących awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem (a następnie azatiopryną lub mykofenolanem) lub rytuksymabem oraz trimetoprimem i sulfametoksazolem obserwowano ciężkie działania niepożądane w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz wzrostu stężenia bilirubiny całkowitej. Podwyższony wynik testów wątrobowych jest uważany za działanie niepożądane.
- należy unikać stosowania awakopanu u pacjentów z objawami przedmiotowymi choroby wątroby, takimi jak podwyższona aktywność AST, ALT, fosfatazy alkalicznej (ALP) lub stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN.
- przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność transaminaz wątrobowych oraz stężenie bilirubiny całkowitej.
- należy monitorować pacjentów pod kątem podwyższenia aktywności transaminaz wątrobowych oraz stężenia bilirubiny całkowitej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta.

Krew i układ immunologiczny

- przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć liczbę białych krwinek (WBC), a następnie monitorować pacjentów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz jako część rutynowej kontroli wynikającej z choroby zasadniczej pacjenta
- nie wolno rozpoczynać leczenia awakopanem, jeśli wartość WBC jest mniejsza niż $3500/\mu\text{l}$ lub liczba neutrofilów jest mniejsza niż $1500/\mu\text{l}$, lub liczba limfocytów jest mniejsza niż $500/\mu\text{l}$.
- pacjentów otrzymujących awakopan należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy zakażenia, niespodziewane zasinienia, krwawienie oraz wszelkie inne objawy świadczące o zaburzeniu czynności szpiku kostnego.

Ciężkie zakażenia

- u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone GPA lub MPA, w tym awakopan w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, zgłaszano ciężkie zakażenia.
- pacjentów należy ocenić pod kątem występowania wszelkich poważnych zakażeń.
- awakopan nie był badany u pacjentów z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusem zapalenia wątroby typu C lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Przed leczeniem i w trakcie leczenia pacjenci muszą powiadomić lekarza o rozpoznaniu gruźlicy, wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusowego zapalenia wątroby typu C lub zakażeniu wirusem HIV. Należy być ostrożnym podczas leczenia pacjentów z gruźlicą, wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub zakażeniem wirusem HIV w wywiadzie.
- awakopan nie hamuje tworzenia się kompleksu atakującego błonę (C5b-9) ani końcowego etapu aktywacji układu dopełniacza (TCC). W programie klinicznym dotyczącym awakopanu nie zidentyfikowano żadnego przypadku zakażenia *Neisseria meningitidis*. Pacjentów leczonych z powodu zapalenia naczyń związanego z ANCA należy monitorować zgodnie ze standardową praktyką w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia *Neisseria*.

Profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez Pneumocystis jirovecii

- zaleca się profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez Pneumocystis jirovecii u dorosłych pacjentów z GPA lub MPA w trakcie leczenia awakopanem, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki klinicznej.

Szczepienia

- nie badano bezpieczeństwa szczepienia żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu awakopanem. Szczepienia najlepiej podawać przed rozpoczęciem leczenia awakopanem lub w utajonej fazie choroby.

Obrzęk naczynioruchowy

- u pacjentów otrzymujących awakopan zgłaszano obrzęk naczynioruchowy.
- pacjenci muszą powiadomić lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy, takie jak obrzęk twarzy, warg lub języka, ucisk w gardle lub trudności w oddychaniu.
- w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy wstrzymać stosowanie awakopanu.

Interakcja z silnymi induktorami CYP3A4

- należy unikać stosowania silnych induktorów enzymów CYP3A4 (np. karbamazepiny, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca) jednocześnie z awakopanem.
- pacjenci, u których przewiduje się konieczność długotrwałego podawania tych produktów leczniczych, nie powinni być leczeni awakopanem.
- jeśli nie można uniknąć krótkotrwałego jednoczesnego podawania tych substancji u pacjenta stosującego już awakopan, pacjenta należy uważnie monitorować pod kątem jakiegokolwiek nawrotu aktywności choroby.

Choroby serca

- pacjenci z GPA lub MPA są w grupie ryzyka wystąpienia chorób serca, takich jak zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca oraz zapalenie naczyń krwionośnych serca.
- u pacjentów leczonych awakopanem zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w postaci chorób serca. Schemat leczenia oparty na skojarzeniu cyklofosfamidu, a następnie azatiopryny może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób serca (w porównaniu do schematu opartego na skojarzeniu z rytuksymabem).

Nowotwory złośliwe

- stosowanie produktów leczniczych o działaniu immunomodulującym może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Obecnie dostępne dane kliniczne są ograniczone.

Zawartość makroglicerolu hydroksystearnianu

- awakopan zawiera makroglicerolu hydroksystearnian, który może powodować bóle brzucha i biegunkę.

Możliwe działania niepożądane (na podstawie ChPL)

Ciężkie działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- o badanie krwi wykazujące podwyższony poziom
 - enzymów wątrobowych (objaw problemów z wątrobą)
 - bilirubiny — żółtego produktu rozkładu barwnika krwi.

Często (mogą występować maksymalnie u 1 na 10 pacjentów):

- o zapalenie płuc (objawami mogą być świszczący oddech, trudności w oddychaniu lub ból w klatce piersiowej).

Niezbyt często (mogą występować maksymalnie u 1 na 100 pacjentów):

- o ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk podskórny, głównie twarzy, oraz mogąca powodować trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy).

Inne działania niepożądane mogą wystąpić z następującymi częstościami:

Bardzo często:

- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zapalenie oraz ból nosa i gardła
- ból głowy
- mdłości (nudności)
- biegunka
- wymioty
- zmniejszenie liczby białych krwinek widoczne w badaniach krwi.

Często:

- zapalenie wewnętrznej wyściółki nosa powodujące kichanie, swędzenie, katar i zatłokany nos
- zakażenia dróg moczowych
- zapalenie zatok przynosowych lub oskrzeli
- zapalenie wyściółki żołądka i jelit
- zakażenie dolnych dróg oddechowych
- zapalenie tkanki łącznej
- półpasiec
- grypa
- zakażenie drożdżakowe (grzybicze) jamy ustnej lub opryszczka wargowa
- zakażenie ucha środkowego
- zmniejszenie liczby białych krwinek nazywanych neutrofilami (objawami mogą być zakażenia, gorączka lub bolesne przełykanie)
- ból w nadbrzuszu
- zwiększenie aktywności enzymu, fosfokinazy kreatynowej, we krwi (objawami mogą być ból w klatce piersiowej, uczucie dezorientacji, ból mięśni, nagłe osłabienie lub drętwienie ciała).

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP.

Ważne zidentyfikowane zagrożenia bezpieczeństwa:

- uszkodzenie wątroby

Ważne potencjalne zagrożenia bezpieczeństwa:

- bezpieczeństwo w zakresie układu sercowo-naczyniowego
- poważne zakażenia
- nowotwory złośliwe (*malignancy*)

Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:

- długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania awakopanu (powyżej 1 roku – 36 miesięcy) u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA.
- oszacowanie częstości występowania zdarzeń medycznych o szczególnym znaczeniu (np. uszkodzenie wątroby, poważne zakażenia, nowotwory złośliwe oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe)

Komunikaty bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych technologii lekowej Tavneos (awakopan) w dniu 03.03.2023 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL, EMA, FDA. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

WNIOSKI:

Najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym w badaniu rejestracyjnym leku było nasilenie zapalenia naczyń (10,2% w grupie awakopanu i 14,0% w grupie prednizonu). Ciężkie działania niepożądane (z wyjątkiem nasilenia zapalenia naczyń) wystąpiły u 37,3% pacjentów otrzymujących awakopan i u 39,0% pacjentów otrzymujących prednizon.

Odnotowano dwa zgony w grupie awakopanu (z powodu pogorszenia zapalenia naczyń i zapalenia płuc) i cztery zgony w grupie prednizonu (uogólnione zakażenie grzybicze, zakaźny wysięk opłucnowy, ostry zawał mięśnia sercowego i zgon z nieznaną przyczyną). Zakażenia śmiertelne i zakażenia zagrażające życiu zgłoszono u jednego pacjenta w grupie awakopanu i u dwóch pacjentów w grupie prednizonu. Poważne zakażenia wystąpiły u 13,3% pacjentów w grupie awakopanu i u 15,2% pacjentów w grupie prednizonu (mediana czasu do zakażenia, 126 dni vs. 97 dni), a ciężkie zakażenia związane z infekcją wystąpiły odpowiednio u 3,6% i 6,7%.

Dziwięciu pacjentów w grupie awakopanowej i sześciu w grupie prednizonowej miało poważne zdarzenie niepożądane w postaci nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby. Wszystkie zdarzenia ustąpiły po wycofaniu leku badanego i innych potencjalnie toksycznych leków, w tym trimetoprimu-sulfametoksazolu. U jednego pacjenta z grupy awakopanu, u którego w wywiadzie występowała nadwrażliwość na lek, wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane w postaci obrzęku naczynioruchowego, które ustąpiło po przerwaniu leczenia awakopanem.

Podczas przeszukiwania dostępnych baz danych nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących technologii lekowej Tavneos (awakopan). Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedstawienia Planu Zarządzania Ryzykiem w celu minimalizacji ryzyka działań niepożądanych. W ramach dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii należy przeprowadzić długoterminową ocenę bezpieczeństwa stosowania awakopanu (powyżej 1 roku – 36 miesięcy) u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA oraz oszacować częstość występowania zdarzeń medycznych o szczególnym znaczeniu (np. uszkodzenie wątroby, poważne zakażenia, nowotwory złośliwe oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe)

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Badanie Jayne 2021 (ADVOCATE) obejmowało 331 pacjentów, 166 przydzielono do otrzymywania awakopanu, a 165 do otrzymywania prednizonu. Pierwszorzędowe punkty końcowe testowano sekwencyjnie pod kątem równoważności (*non-inferiority*) i przewagi (*superiority*) przy użyciu procedury „gatekeeping” w celu zachowania wskaźnika błędów typu I na poziomie 0,05

Remisję w 26. tygodniu zaobserwowano u 72,3% otrzymujących awakopan i 70,1% otrzymujących prednizon (różnica wynosi 3,4 punktu procentowego $p < 0,001$ dla *non-inferiority* ; dla *superiority* różnica nieistotna statystycznie).

Trwałą remisję w 52. tygodniu zaobserwowano u 65,7% otrzymujących awakopan i u 54,9% otrzymujących prednizon (RR = 1,197 (95% CI: 1,002; 1,43); obliczenia własne Agencji – brak różnic istotnych statystycznie: $p = 0,007$ w analizie *superiority* autorów publikacji).

Drugorzędowe punkty końcowe:

Toksyczność wywołana przez glikokortykosteroidy, (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów \pm SEM) dla GTI-CWS w 26. tygodniu wyniosła 39,7 w grupie awakopanu i 56,6 w grupie prednizonu, różnica między grupami wyniosła -16,8 punktu (95% CI, -25,6 do -8,0), a dla GTI-AIS w 26. tygodniu wyniosła 11,2 w grupie

awakopanu i 23,4 w grupie prednizonu; różnica między grupami wyniosła -12,1 punktu (95% CI, -21,1 do -3,2). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

W ramieniu awakopanu 16 ze 158 pacjentów (10,1%) i 33 ze 157 pacjentów (21,0%) w ramieniu prednizonu miało nawrót choroby. Współczynnik ryzyka nawrotu po remisji (awakopan vs. prednizon) wyniósł 0,46 (95% CI, 0,25 do 0,84).

W 52. tygodniu średnia zmiana eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła 7,3 ml/min/1,73 m² w grupie awakopanu i 4,1 ml/min/1,73 m² w grupie prednizonu, a różnica między grupami wyniosła 3,2 ml/min/1,73 m² (95% CI, 0,3 do 6,1). Wśród pacjentów z chorobą nerek w stadium 4 (tj. wyjściowy eGFR <30 ml/min/1,73 m²) średnia zmiana w 52. tygodniu wyniosła 13,7 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej awakopan i 8,2 ml na minutę na 1,73 m² w grupie prednizonu, a różnica między grupami wynosiła 5,6 ml/min/1,73 m² (95% CI, 1,7 do 9,5). Dwoch pacjentów z grupy awakopanu i 4 z grupy prednizonu otrzymało dializę w okresie leczenia.

Wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzonej za pomocą SF-36 i EQ-5D-5L. Wyniki w skali SF-36 w komponencie fizycznym w 26 tyg. (obliczona metodą (LSM±SEM)) w ramieniu awakopanu wyniosły 4,45±0,73 a w ramieniu prednizonu 1,34±0,74, różnica między grupami wyniosła 3,10 (95% CI 1,17;5,03), natomiast w komponencie psychicznej w grupie awakopanu 4,85±0,83, a w grupie prednizonu 3,27±0,84 (różnica 1,58 (95% -0,61;3,77)). W skali Ocena jakości życia (EQ-5D-5L) - VAS w 26 tyg. w ramieniu awakopanu wyniosła 9,1±1,38 a w ramieniu prednizonu 5,5±1,39 (różnica 3,6(95% -0,1;7,2), natomiast INDEX EQ-5D-5L – w grupie interwencji wyniósł 0,02±0,014, a komparatora 0,00±0,015 (różnica 0,02 (95% -0,01;0,06)). Wyniki w skali SF-36 w komponencie fizycznej w 52 tyg. (obliczona metodą (LSM±SEM)) w ramieniu awakopanu wyniosła 6,39±0,84 a w ramieniu prednizonu 4,69±0,85 (różnica 1,70 (95% -0,52;3,92) , natomiast w komponencie psychicznej w grupie awakopanu 6,39±0,84 , a w grupie prednizonu 4,69±0,85 (różnica 1,70 (95% -0,52;3,92)). Wyniki w skali (EQ-5D-5L) - VAS 52 tyg. w ramieniu awakopanu wyniosła 13,0±1,39 a w ramieniu prednizonu 7,1±1,41 (różnica 5,9(CL95% 2,3;9,6)), natomiast INDEX EQ-5D-5L w grupie interwencji wyniósł 0,05±0,015, a komparatora 0,00±0,015 (różnica 0,05 (CL 95% 0,01;0,09)).

Zmiany oceny jakości życia odpowiadały wynikom remisji i trwałej remisji.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Tavneos (awakopan) we wskazaniu: pacjenci z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis) przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 23.02.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku nr 3 Strategii wyszukiwania. W ramach przeszukania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

7.1 Dane wejściowe do modelu

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL. Zalecana dawka to 30 mg produktu leczniczego Tavneos (3 kapsułki twarde po 10 mg) przyjmowane doustnie dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Tavneos należy podawać w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem następującym schematem leczenia: rytuksymab w 4 cotygodniowych dawkach dożylnych lub cyklofosfamid dożylnie lub doustnie przez 13 lub 14 tygodni, a następnie azatiopryna lub mykofenolan mofetylu doustnie oraz glikokortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
- Do wycień kosztu terapii uwzględniono czas obserwacji z badania klinicznego, który wyniósł 52 tygodnie (364 dni).
- Produkt leczniczy jest podawany w skojarzeniu. Do wycień kosztu terapii uwzględniono koszt leku i koszty leków stosowanych w skojarzeniu z analizowanym lekiem (Rytuksymab, Cyklofosfamid, Azatiopryna, Mykofenolan mofetylu).
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 20.01.2023, dane o cenie leku były dostępne dla 2 krajów (Holandia, Wielka Brytania).
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 09.01.2023 r. wynoszącego 4,697 PLN za 1 EUR (Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09). Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii.

Tabela 25 . Dane dotyczące kosztów leku na podstawie danych z bazy EURIPID (w zł)

Kraj	Cena w zł	Cena hurtowa brutto	Cena za 1 tabletkę	Cena za 1 mg
Wielka Brytania				
Holandia				

7.2.2. Wyniki

W tabelach poniżej przedstawiono koszt leczenia produktem leczniczym Tavneos oraz koszt leczenia w skojarzeniu z innymi lekami w rocznym horyzoncie czasowym.

Tabela 26. Dane dotyczące kosztów leczenia produktem leczniczym Tavneos w rocznym horyzoncie czasowym.

Okres	DAWKA [mg]	CYKL [DNI]	LICZBA PODAŃ W CYKLU	Koszt 1 mg substancji	KOSZT cyklu [zł]	LICZBA CYKLI w analizowanym horyzoncie czasowym	DAWKA w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	KOSZT terapii w analizowanym horyzoncie czasowym [zł]
364 dni	30	1	2			364	21 840	

Tabela 27. Dane dotyczące kosztów leczenia produktem leczniczym Tavneos w skojarzeniu z innymi lekami w rocznym horyzoncie czasowym.

Wariant	LEK		DAWKA NA PODANIE [mg/m ² lub mg/kg lub mg]	CYKL [DNI]	LICZBA PODAŃ W CYKLU	LICZBA CYKLI w analizowanym horyzoncie czasowym	Powierzchnia ciała pacjenta (m ²) lub masa ciała [kg]	DAWKA w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	Koszt 1 mg leku [zł]	KOSZT 1 cyklu [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt leczenia skojarzonego [zł]	Koszt całkowity [zł]
I	rytuksymab	375 mg/m ² pc. w 4 cotygodniowych dawkach	375	28	1	13	1,82	8 863	2,50	1 704,79 zł	22 162,31 zł	22 162,31 zł	406 073,47 zł
II	cyklofosfamid dożylnie	przez 13 tygodni od 15 mg/kg mc. do 1,2 g co 2 do 3 tygodni)	1200	14	1	7	70,00	8 400	0,06	69,25 zł	484,76 zł	888,94 zł	384 800,10 zł
IIa	azatiopryna	1 mg/kg mc. na dobę ze zwiększeniem dawki do 2 mg/kg mc. na dobę	2	1	1	266	70,00	37 240	0,01	1,52 zł	404,18 zł		
IIb	mykofenolan mofetylu	2 g na dobę	2000	1	1	266	nd	532 000		- zł	- zł		
IIc	mykofenolan mofetylu tabletki	1440 mg/dobę	1440	1	1	266	nd	383 040	0,00	4,46 zł	1 186,96 zł	1 671,73 zł	385 582,89 zł
III	cyklofosfamid doustnie	przez 14 tygodni (w dawce 2	2	1	1	98	70,00	13 720	0,03	4,26 zł	417,91 zł	888,94 zł	384 800,10 zł

		mg/kg mc. na dobę)												
IIIa	azatiopryna	1 mg/kg mc. na dobę ze zwiększenie m dawki do 2 mg/kg mc. na dobę	2	1	1	266	70,00	37 240	0,01	1,52 zł	404,18 zł			
IIIb	mykofenolan mofetylu	2 g na dobę	2000	1	1	266	nd	532 000		- zł	- zł	484,76 zł	384 395,93 zł	
IIIc	mykofenolan mofetylu tabletki	1440 mg/dobę	1440	1	1	266	nd	383 040	0,00	4,46 zł	1 186,96 zł	1 671,73 zł	385 582,89 zł	

Koszt rocznej terapii lekiem Tavneos oszacowany przez Agencję wynosi [redacted] zł na pacjenta. Dla porównania niemiecki IQWiG ocenił roczne koszty leczenia przedstawione przez podmiot odpowiedzialny za wiarygodne, które wynoszą 98 913 EUR (co odpowiada 469 841 PLN). Natomiast holenderski Zorginstituut oszacował ww. koszty na 60 549 EUR (co odpowiada 287 608 PLN).

Agencja oszacowała również koszt rocznego leczenia produktem leczniczym Tavneos w skojarzeniu z innymi lekami w rocznym horyzoncie czasowym, który waha się od [redacted] zł do [redacted] zł na pacjenta. Dla porównania, niemiecki G-BA dokonał własnego oszacowania kosztów terapii awakopanem w skojarzeniu z rytuksymabem na 109 770 EUR (co odpowiada 521 411 PLN) oraz z cyklofosfamidem na 99 207 EUR (co odpowiada 471 238 PLN).

7.3. Model farmakoekonomiczny

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny Tavneos (awakopan) w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 23.02.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączeniu. Strategie wyszukiwania. Nie odnaleziono zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanej technologii lekowej.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tavneos (awakopan) w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with Polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic Polyangiitis) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.02.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Tavneos, avacopan. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów rekomendacji refundacyjnych, w tym 3 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendacja negatywna oraz 1 dokument oceniający wiarygodność kosztów terapii przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tavneos (awakopan).

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2022 ^[22] (Haute Autorité de Santé) Francja</p>	<p>Decyzja nr 2022.0067/DC/SEM z dnia 17 lutego 2022 r. dotycząca <u>zezwolenia na wczesny dostęp</u> do produktu leczniczego Tavneos w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów cierpiących na ziaminiakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) z formalnym przeciwwskazaniem do stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów</p>	<p>Pozytywna opinia ws. zezwolenia na wczesny dostęp do Tavneos (wpisanie do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • GPA i MPA są poważnymi oraz rzadkimi chorobami, powodującymi niepełnosprawność, które mogą trwale uszkadzać narządy i zagrażać życiu pacjentów. Niska częstość występowania (mniej niż 220 przypadków na milion mieszkańców) i niepełnosprawność, którą powodują ma istotny wpływ na życie zawodowe, rodzinne, społeczne i emocjonalne pacjenta. • Aktualnie nie ma odpowiedniego leczenia w analizowanym wskazaniu. Klinicznie istotne komparatory awakopanu, tj. glikokortykoidy w dużych dawkach, nie są uważane za odpowiednie leczenie u dorosłych pacjentów z udokumentowanym przeciwwskazaniem do stosowania glikokortykoidów w dużych dawkach. Narażenie pacjentów na wysokie dawki glikokortykoidów wydaje się być niewłaściwa pod względem ich toksyczności w porównaniu do alternatywnej terapii, jaką jest awakopan, który umożliwia oszczędzanie kortyzonu przy domniemanej nie gorszej skuteczności. • Awakopan uważany jest za innowacyjny, ponieważ stanowi nową metodę leczenia, która dzięki możliwości oszczędzania kortykosteroidów wprowadza zasadniczą zmianę w leczeniu pacjentów z GPA i MPA. Dostępne obecnie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania awakopanu wydają się korzystne, mimo iż ograniczają się do zaledwie jednego roku obserwacji pacjentów. • W świetle aktualnej wiedzy medycznej nie ma odpowiedniego leczenia dla analizowanego wskazania, a ponieważ choroba jest rzadka, poważna i wyniszczająca, nie można odkładać decyzji o wdrożeniu leczenia. • HAS wskazuje na brak danych dotyczących stosowania preparatu TAVNEOS (awakopan) w populacji pediatrycznej, u której częściowa oszczędność kortyzonu zapewniona przez awakopan mogłaby przynieść szereg korzyści. HAS ma nadzieję, że w przyszłości badanie kliniczne z populacją pediatrycznej zostanie przeprowadzone.
<p>IQWiG 2022 ^[23] (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) Niemcy</p> <p>Ocena dokumentacji z 5 października 2022 r.</p>	<p>Avacopan w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką czynną ziaminiakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń</p>	<p>Podane przez podmiot odpowiedzialny informacje dotyczące kosztów leczenia avacopanem są <u>wiarygodne</u>. W przypadku terapii skojarzonej z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, firma nie przedstawiła żadnych kosztów.</p>	<p>IQWiG dokonał oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji firmy farmaceutycznej), która stanowi składową ogólną procedury wczesnej oceny korzyści z leków sierocych. Po zakończeniu oceny przez IQWiG, G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) przeprowadza procedurę opiniowania. Zakres dodatkowego świadczania ocenia G-BA. Ponadto, dopóki obrót danego leku w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (niem. gesetzlichen Krankenversicherung, GKV) wynosi maksymalnie 50 mln EUR w ciągu 12 miesięcy kalendarzowych, nie trzeba przedstawiać dowodów korzyści medycznych lub dodatkowych korzyści medycznych w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą dla leków sierocych.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny oszacował roczne koszty terapii avacopanem na pacjenta w wysokości 98 913,91 EUR. Koszty obejmują tylko koszt leku. Istnieją koszty dodatkowe wynikające z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego, których firma nie oszacowała. Nie określono również kosztów leczenia skojarzonego z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, ponieważ podmiot odpowiedzialny uważa, że koszty te różnią się w zależności od schematu dawkowania pacjenta.</p> <p>Przedstawiono koszty ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego dla ocenianego leku na pacjenta na rok:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Koszty leku:</u> 98 913,91 EUR (bez podatku), • <u>Koszty dodatkowych wymaganych świadczeń z ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego:</u> 0 EUR, • <u>Koszty pozostałych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego:</u> 0 EUR, <p><u>Roczne koszty terapii:</u> 98 913,91 EUR</p>

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>GBA 2022 [24] (Gemeinsamer Bundesausschuss) Niemcy Decyzja z dnia 18 października 2022 r. [BAnz W 18.10.2022 B4]</p>	<p>Procedura oceny korzyści i kosztów terapii dla substancji czynnej Avacopan w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń</p>	<p>Pozytywna opinia - nowelizacja dyrektywy lekowej o nową substancję czynną na podstawie oceny IQWiG z 5 października 2022 r.</p>	<p>Avacopan w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA). Do oceny korzyści wykorzystano wyniki badania rejestracyjnego ADVOCATE, w którym avacopan porównywano z prednizonem jako uzupełnienie schematu leczenia z cyklofosfamidem lub rytuksymabem. Okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie. Istniała statystycznie istotna przewaga na korzyść avacopanu dla punktu końcowego <u>stała remisja</u> podczas gdy nie było różnic między ramionami dla punktu końcowego <u>remisja</u>. W przypadku jakości życia związanej ze zdrowiem, zarejestrowanej za pomocą kwestionariusza SF-36, nie było statystycznie istotnej różnicy między avacopaniem a prednizonem. <u>Niepewność wyników wynika głównie z braku leczenia podtrzymującego po wstępnym leczeniu rytuksymabem, wbrew aktualnie obowiązującym zaleceniom w wytycznych praktyki klinicznej.</u> Ponadto konieczny byłby dłuższy okres obserwacji pacjentów, aby móc zobrazować trwałość efektów zdrowotnych, w szczególności utrzymanie remisji. Zalecana dawka avacopanu to 30 mg (3 x 10 mg) dwa razy dziennie.</p> <p>Koszty leku w monoterapii: <u>Awakopan</u> – 98 913,91 EUR</p> <p>Koszt terapii skojarzonej: <u>Awakopan + Rytuksymab:</u> 109 770,77 EUR <u>Awakopan + Cyklofosfamid:</u> 99 091,59 - 99 207,91 EUR</p>
<p>Zorginstituut Nederland [25] Holandia Decyzja z dnia 20 kwietnia 2022 r.</p>	<p>Avacopan (Tavneos®) w połączeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych z ciężką, aktywną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA).</p>	<p>Decyzja negatywna - Zorginstituut odradza uwzględnianie awakopanu (Tavneos®) w wykazie leków refundowanych</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zorginstituut uważa, że analiza farmakoekonomiczna dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest niewystarczającej jakości, a jej wyniki nie mogą być wykorzystane w procesie podejmowania decyzji. Analiza wpływu na budżet oszacowana przez Zorginstituut, wykazała że roczne koszty leczenia na pacjenta Avacopaniem wyniosą 60 549 EUR, a populacja kwalifikująca się do leczenia wynosiłaby od 1 254 do 1 391 pacjentów rocznie. Po przeanalizowaniu leków już refundowanych, Zorginstituut stwierdził, że nie ma żadnego innego leku zarejestrowanego w ocenianym wskazaniu. Holenderskie wytyczne wskazują, że w leczeniu GPA i MPA można stosować następujące leki: prednizon, metyloprednizolon, azatioprynę, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i rytuksymab. Rytuksymab i cyklofosfamid nie są uwzględnione w wykazie leków refundowanych. Leki te nie kwalifikują się zatem do badania wzajemnej substytucyjności z awakopaniem. Pozostałe wymienione powyżej substancje nie kwalifikują również się do dalszej analizy wzajemnej substytucyjności, ponieważ nie mają podobnego zakresu zastosowania. Wyniki badania ADVOCATE pokazują, że awakopan jest nie gorszy od schematu zmniejszania dawki prednizonu pod względem liczby pacjentów osiągających remisję po 26 tygodniach, ale jest mało prawdopodobne, aby awakopan miał klinicznie istotny wpływ na osiągnięcie remisji w porównaniu z prednizonem (RR 1,03). 95% CI: 0,90, 1,18). Wyższość statystyczną awakopanu uzyskuje na podstawie liczby pacjentów, u których remisja utrzymuje się po 52 tygodniach (RR: 1,20 95% CI: 1,00; 1,43). U 16 ze 158 pacjentów (10,1%) leczonych awakopaniem wystąpił nawrót choroby w trakcie badania. W ramieniu z prednizonem było to 33 ze 157 pacjentów (21,0%). Skutkuje to HR równym 0,46 (95% CI: 0,25; 0,84). <p><u>Zorginstituut odradza uwzględnianie awakopanu (Tavneos®) w wykazie leków refundowanych, zdając sobie sprawę, że wynik oceny jest rozczarowujący zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy.</u></p>

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
<p>NICE ^[26] (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania Decyzja z 21 września 2022 r. [TA825]</p>	<p>Avacopan w leczeniu ciężkiej czynnej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń</p>	<p>Pozytywna opinia - zaleca się stosowanie awakopanu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem. w leczeniu ciężkiej czynnej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub m kroskopowym zapaleniem naczyń</p>	<ul style="list-style-type: none"> GPA i MPA są chorobami rzadkimi i ciężkimi, wpływającymi negatywnie na jakość życia. Obecne leczenie zwykle opiera się na kortykosteroidoidach których przyjmowanie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Terapia avacopanem mogłaby zmniejszyć stosowanie kortykosteroidów oraz związaną z ich stosowaniem toksyczność. NICE powołał się, na badanie rejestracyjne ADVOCATE, gdzie <u>avacopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem w porównaniu ze standardową opieką podtrzymał remisję choroby u większej części osób i zmniejszył toksyczność wywołaną przez kortykosteroidy.</u> ICER mieści się w zakresie, który NICE uważa za opłacalne w zakresie wykorzystania zasobów NHS (tj. od 20 000 GBP do 30 000 GBP na uzyskaną QALY). Komitet wskazał, że awakopan w schemacie cyklofosfamidu lub rytuksymabu jest bardziej opłacalny w porównaniu z standardową opieką.

WNIOSKI:

HAS wydał pozytywną opinie dotyczącą wczesnego dostępu do produktu leczniczego Tavneos w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów cierpiących na ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) ale wyłącznie w populacji z udokumentowanym przeciwwskazaniem do stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów. W decyzji zwraca się również uwagę, że w świetle aktualnej wiedzy medycznej nie ma odpowiedniego leczenia dla analizowanego wskazania, a ponieważ choroba jest rzadka, poważna i wyniszczająca, nie można odkładać decyzji o wdrożeniu leczenia.

IQWiG wskazuje, że w przypadku terapii skojarzonej z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, podmiot odpowiedzialny nie przedstawił żadnych kosztów, natomiast koszty dotyczące leczenia awakopanem w monoterapii są wiarygodne i wynoszą 98 913 EUR (co odpowiada 469 841 PLN, 1 EUR = 4,75 PLN na podstawie Średniego kursu walut NBP z 22.02.2023 r.^[27]). G-BA na podstawie raportu IQWiG wydało pozytywną opinię ws. nowelizacji dyrektywy lekowej o nową substancję czynną awakopan oraz dokonało własnego oszacowania kosztów terapii awakopanem w skojarzeniu z rytuksymabem na 109 770 EUR (co odpowiada 521 411 PLN) oraz z cyklofosfamidem na 99 207 EUR (co odpowiada 471 238 PLN).

NICE stwierdził, że w przypadku leku Tavneos, ICER mieści się w zakresie, który NICE uważa za opłacalne w zakresie wykorzystania zasobów NHS. Komitet wskazał, że awakopan w schemacie cyklofosfamidu lub rytuksymabu jest bardziej opłacalny w porównaniu z standardową opieką.

Holenderski Zorginstituut negatywnie oceniła dokumentację dostarczoną przez podmiot odpowiedzialny i odradza uwzględnianie awakopanu w wykazie leków refundowanych. Koszty rocznej terapii na pacjenta Zorginstituut oszacował na 60 549 EUR (co odpowiada 287 608 PLN), a populacja kwalifikująca się do leczenia wynosiłaby od 1 254 do 1 391 pacjentów rocznie.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Koszt rocznej terapii lekiem Tavneos oszacowany przez Agencję wynosi ██████████ zł na pacjenta. Dla porównania niemiecki IQWiG ocenił roczne koszty leczenia przedstawione przez podmiot odpowiedzialny za wiarygodne, które wynoszą 98 913 EUR (co odpowiada 469 841 PLN). Natomiast holenderski Zorginstituut oszacował ww. koszty na 60 549 EUR (co odpowiada 287 608 PLN).

Agencja oszacowała również koszt rocznego leczenia produktem leczniczym Tavneos w skojarzeniu z innymi lekami w rocznym horyzoncie czasowym, który waha się od ██████████ zł do ██████████ zł na pacjenta. Dla porównania, niemiecki G-BA dokonał własnego oszacowania kosztów terapii awakopanem w skojarzeniu z rytuksymabem na 109 770 EUR (co odpowiada 521 411 PLN) oraz z cyklofosfamidem na 99 207 EUR (co odpowiada 471 238 PLN).

Zarówno HAS jak i G-BA (na podstawie raportu IQWiG) jak i NICE wydały pozytywną opinię w sprawie finansowania Tavneos w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z

GPA lub MPA. HAS zawęży populację wyłącznie do pacjentów z udokumentowanym przeciwwskazaniem do stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów. NICE wskazuje na opłacalność terapii. Holenderski Zorginstituut wydał negatywne stanowisko w sprawie finansowania leczenia.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- glikokortykosteroidy były stosowane również przez pacjentów z ramienia awakopanu (choć średnia dzienna dawka stanowiła 1/3 dawki przyjmowanej przez pacjentów z ramienia prednizonu)
- dodatkowe stosowanie glikokortykosteroidów było częstsze w grupie prednizonu niż w grupie awakopanu
- rytuksymab i cyklofosfamid stosowano jako leczenie immunosupresyjne podczas badania u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko proteinazie 3 oraz u pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie, a także pacjentów z nowo rozpoznany zapaleniem naczyń i pacjentów z chorobą nawracającą; zatem populacja badana była heterogeniczna
- okres obserwacji w badaniu był niewystarczający względem oceny trwałości efektów zdrowotnych, w szczególności utrzymania remisji
- dla remisji ocenianej w 26 tygodniu leczenia wykazano jedynie efekt non-inferiority bez wykazania efektu superiority ocenianej interwencji.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Nie zidentyfikowano dodatkowych danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa, które mogłyby wpływać na wnioskowanie. Przedmiotową ocenę oparto głównie o dane z badania, na podstawie którego przeprowadzono rejestrację leku.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w portalu chorób rzadkich i leków sierocych Orphanet, częstość występowania ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA) została oszacowana na 1-9 przypadków / 100 000.

Obecną liczbę chorych w populacji polskiej oraz liczbę nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce obliczono w oparciu o dane uzyskane od Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii i oszacowano na 4 000 – 8 000 oraz 460 – 1 400, odpowiednio.

Na potrzeby niniejszego opracowania dokonano orientacyjnego szacowania wielkości populacji docelowej, u której stosowana byłaby oceniana technologia lekowa, które przeprowadzono w oparciu o dane epidemiologiczne, dane demograficzne populacji polskiej przedstawione w roczniku statystycznym GUS 2022, dane uzyskane od Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii oraz przyjmując założenie występowania ciężkiego przebiegu ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA) u ok. 80% chorych. Dane

Na podstawie oficjalnych danych demograficznych (rocznik Głównego Urzędu Statystycznego, GUS), odnalezionych danych epidemiologicznych oraz opinii Konsultanta Krajowego w zakresie rozpowszechnienia ciężkiej, czynnej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) populację docelową pacjentów w Polsce oszacowano na 400 – 1 600 osób.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w badaniu rejestracyjnym jako wskaźniki oceny efektywności terapii awakopanem należy przyjąć:

- remisja choroby (w skali Birmingham Vasculitis Activity Score - BVAS)
- ocena jakości życia (SF-36 , EQ-5D-5L)
- ryzyka nawrotu choroby po remisji

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Na podstawie danych z randomizowanego klinicznego III fazy przeprowadzonego z udziałem osób dorosłych z rozpoznaniem ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) nie uzyskano znamienych statystycznie różnic w analizie superiority dla remisji w 26 tygodniu obserwacji dzięki zastosowaniu awakopanu.

Trwałą remisję w 52. tygodniu zaobserwowano u 65,7% otrzymujących awakopan i u 54,9% otrzymujących prednizon (RR = 1,197 (95% CI: 1,002; 1,43); obliczenia własne Agencji – brak różnic istotnych statystycznie: p = 0,007 w analizie superiority autorów publikacji).

Współczynnik ryzyka nawrotu po remisji (awakopan vs. prednizon) wyniósł 0,46 (95% CI: 0,25; 0,84).

Wyniki oceny jakości życia w skali EQ-5D-5L) - BVAS 52 tyg. wskazują na znamienne statystycznie różnice na korzyść awakopanu (różnica 5,9 (95% CI: 2,3; 9,6)).

efektyw

10. PIŚMIENNICTWO

<uzupełnić wg wzoru>

Badania pierwotne i wtórne

Np. Al-Zaidy 2019 Al-Zaidy Samiah, Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy, *Pediatric Pulmonology*, February 2019, vol. 54, p. 179–185.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Np. CADTH 2020 <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec> [dostęp: 28.12.2020].

Np. ICER 2019 Ellis Alexandra at al., *Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value Final Evidence Report*, April 3 2019, Institute for Clinical and Economic Review, 2019, p. 69-74.

Pozostałe publikacje

AOTMiT-OT.422.25.2018 Spinraza (nusinersen) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni (Werdniga-Hoffmanna) (ICD10:G12.0) u pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Raport nr: AOTMiT-OT.422.25.2018 (Zlecenie 124/2018), data ukończenia: 23.07.2018.

11. ZAŁĄCZNIKI

<

Dołączyć i opisać załączniki:

1. Fragmenty EPAR w zakresie (maksimum 1 strona):
 - a. Disease or condition
 - b. Epidemiology
 - c. Biologic features
 - d. Clinical presentation and diagnosis
 - e. Management (przegląd wytycznych praktyki klinicznej)
2. Diagram PRISMA dotyczący wyników wyszukiwania z przeglądu systematycznego

.....

>

Załącznik 1 - Strategie wyszukiwania dowodów naukowych dla produktu leczniczego Tavneos (awakopan)

11.1. Załącznik 2

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 22.02.2023 r.)

ID	Słowa kluczowe	Wynik
1	avacopan[Supplementary Concept]	30
2	avacopan[Title/Abstract]	82
3	Tavneos[Title/Abstract]	2
4	CCX168[Title/Abstract]	13
5	((avacopan[Supplementary Concept] OR avacopan[Title/Abstract]) OR (Tavneos[Title/Abstract])) OR (CCX168[Title/Abstract])	93
6	Rituximab[MeSH]	18 282
7	Mabthera[Title/Abstract]	207
8	IDEC-C2B8[Title/Abstract]	59
9	GP2013[Title/Abstract]	15
10	Rituxan[Title/Abstract]	334
11	Rituximab[Title/Abstract]	26 290
12	(((((Rituximab[MeSH] OR Mabthera[Title/Abstract]) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR GP2013[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract]) OR Rituximab[Title/Abstract])	29 904
13	Cyclophosphamide[MeSH]	56 866
14	cyclophospham*[Title/Abstract]	54 024
15	Cytophosphan*[Title/Abstract]	2
16	Sendoxan[Title/Abstract]	3
17	Cytoxan[Title/Abstract]	763
18	Endoxan[Title/Abstract]	475
19	Neosar[Title/Abstract]	24
20	"NSC-26271"[Title/Abstract]	99
21	Procytox[Title/Abstract]	4
22	((((((((Cyclophosphamide[MeSH] OR cyclophospham*[Title/Abstract]) OR Cytophosphan*[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR	80 088

	(Cytosan[Title/Abstract]) OR (Endoxan[Title/Abstract]) OR (Neosar[Title/Abstract]) OR ("NSC-26271"[Title/Abstract]) OR (Procytox[Title/Abstract])	
23	(((((Rituximab[MeSH]) OR (Mabthera[Title/Abstract])) OR (IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR (GP2013[Title/Abstract]) OR (Rituxan[Title/Abstract]) OR (Rituximab[Title/Abstract])) OR (((((((Cyclophosphamide[MeSH]) OR (cyclophospham*[Title/Abstract]) OR (Cytophosphan*[Title/Abstract])) OR (Sendoxan[Title/Abstract])) OR (Cytosan[Title/Abstract]) OR (Endoxan[Title/Abstract]) OR (Neosar[Title/Abstract]) OR ("NSC-26271"[Title/Abstract]) OR (Procytox[Title/Abstract]))	102 680
24	((((avacopan[Supplementary Concept]) OR (avacopan[Title/Abstract])) OR (Tavneos[Title/Abstract]) OR (CCX168[Title/Abstract]) AND ((((((Rituximab[MeSH]) OR (Mabthera[Title/Abstract])) OR (IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR (GP2013[Title/Abstract]) OR (Rituxan[Title/Abstract]) OR (Rituximab[Title/Abstract])) OR (((((((Cyclophosphamide[MeSH]) OR (cyclophospham*[Title/Abstract]) OR (Cytophosphan*[Title/Abstract])) OR (Sendoxan[Title/Abstract])) OR (Cytosan[Title/Abstract]) OR (Endoxan[Title/Abstract]) OR (Neosar[Title/Abstract]) OR ("NSC-26271"[Title/Abstract]) OR (Procytox[Title/Abstract]))	34
25	wegener granulomatosis[MeSH]	7 741
26	wegener*[Title/Abstract]	6 710
27	granulomatosis[Title/Abstract]	12 134
28	Polyangiiti*[Title/Abstract]	4 834
29	(wegener*[Title/Abstract]) AND (granulomatosis[Title/Abstract])	6 250
30	(Polyangiiti*[Title/Abstract]) AND (granulomatosis[Title/Abstract])	3 930
31	GPA[Title/Abstract]	15 400
32	((((wegener granulomatosis[MeSH]) OR ((wegener*[Title/Abstract]) AND (granulomatosis[Title/Abstract]))) OR ((Polyangiiti*[Title/Abstract]) AND (granulomatosis[Title/Abstract]))) OR (GPA[Title/Abstract])	24 778
33	"Microscopic Polyangiitis"[MeSH]	706
34	Microscopic[Title/Abstract]	187 392
35	(Polyangiiti*[Title/Abstract]) AND (Microscopic[Title/Abstract])	2 076
36	MPA[Title/Abstract]	42 817
37	((("Microscopic Polyangiitis"[MeSH]) OR ((Polyangiiti*[Title/Abstract]) AND (Microscopic[Title/Abstract]))) OR (MPA[Title/Abstract])	44 102
38	ANCA[Title/Abstract]	8 760
39	Vasculitis[Title/Abstract]	39 488
40	(ANCA[Title/Abstract]) AND (Vasculitis[Title/Abstract])	6 018
41	(((((wegener granulomatosis[MeSH]) OR ((wegener*[Title/Abstract]) AND (granulomatosis[Title/Abstract]))) OR ((Polyangiiti*[Title/Abstract]) AND (granulomatosis[Title/Abstract]))) OR (GPA[Title/Abstract]) OR ((("Microscopic Polyangiitis"[MeSH]) OR ((Polyangiiti*[Title/Abstract]) AND (Microscopic[Title/Abstract]))) OR (MPA[Title/Abstract])) OR ((ANCA[Title/Abstract]) AND (Vasculitis[Title/Abstract]))	69 387
42	((((avacopan[Supplementary Concept]) OR (avacopan[Title/Abstract])) OR (Tavneos[Title/Abstract]) OR (CCX168[Title/Abstract]) AND ((((((Rituximab[MeSH]) OR (Mabthera[Title/Abstract])) OR (IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR (GP2013[Title/Abstract]) OR (Rituxan[Title/Abstract]) OR (Rituximab[Title/Abstract])) OR (((((((Cyclophosphamide[MeSH]) OR (cyclophospham*[Title/Abstract]) OR (Cytophosphan*[Title/Abstract])) OR (Sendoxan[Title/Abstract])) OR (Cytosan[Title/Abstract]) OR (Endoxan[Title/Abstract]) OR (Neosar[Title/Abstract]) OR ("NSC-26271"[Title/Abstract]) OR (Procytox[Title/Abstract])))) AND (((((wegener granulomatosis[MeSH]) OR ((wegener*[Title/Abstract]) AND (granulomatosis[Title/Abstract]))) OR ((Polyangiiti*[Title/Abstract]) AND (granulomatosis[Title/Abstract]))) OR (GPA[Title/Abstract]) OR ((("Microscopic Polyangiitis"[MeSH]) OR ((Polyangiiti*[Title/Abstract]) AND (Microscopic[Title/Abstract]))) OR (MPA[Title/Abstract])) OR ((ANCA[Title/Abstract]) AND (Vasculitis[Title/Abstract]))	32

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 22.02.2023 r.)

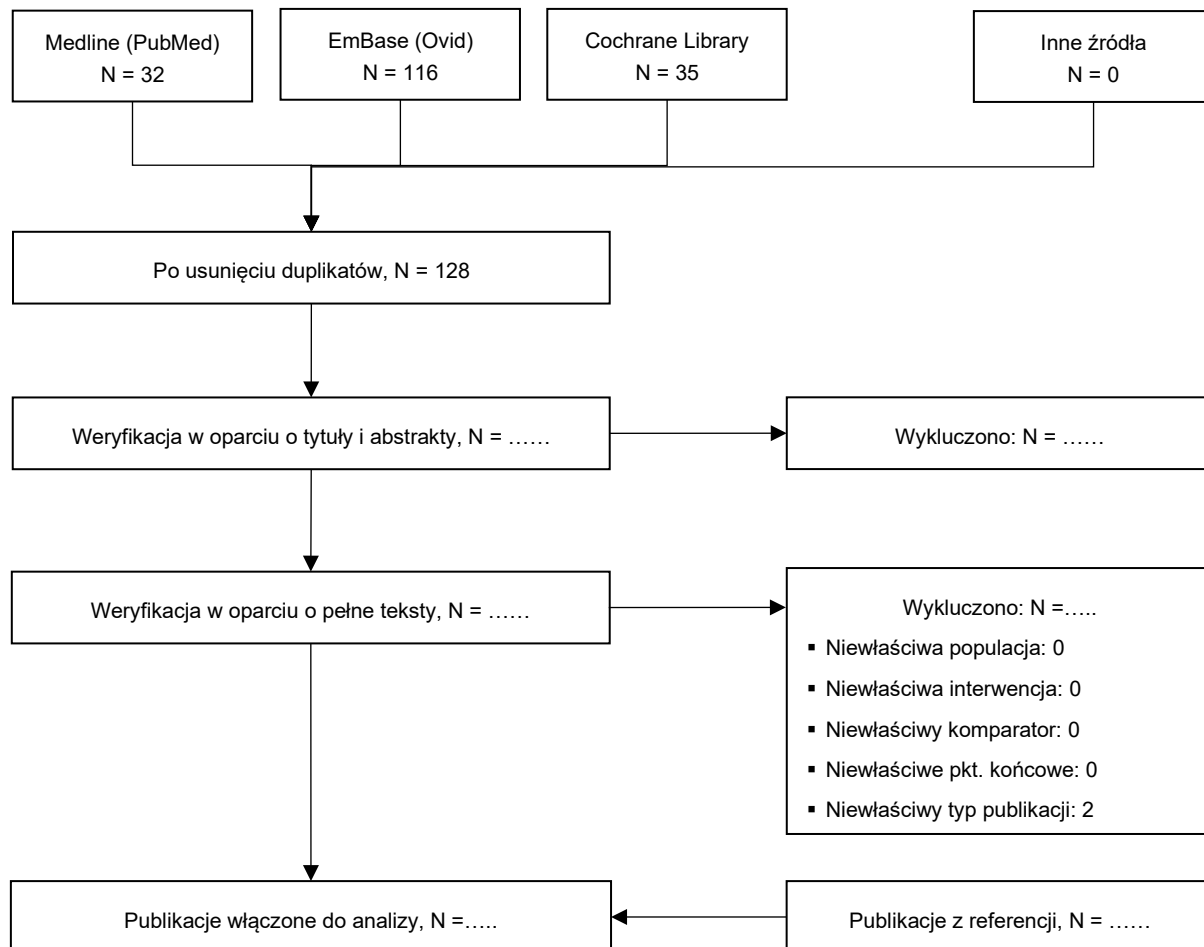
ID	Słowa kluczowe	Wynik
1	exp avacopan/	274

2	avacopan.ab,kw,ti.	157
3	Tavneos.ab,kw,ti.	4
4	CCX168.ab,kw,ti.	41
5	1 or 2 or 3 or 4	310
6	exp Rituximab/	104 150
7	Mabthera.ab,kw,ti.	449
8	IDEC-C2B8.ab,kw,ti.	65
9	GP2013.ab,kw,ti.	36
10	Rituxan.ab,kw,ti.	698
11	Rituximab.ab,kw,ti.	60 906
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	107 942
13	exp Cyclophosphamide/	243 326
14	"cyclophospham*".ab,kw,ti.	87 874
15	"Cytophosphan*".ab,kw,ti.	3
16	Sendoxan.ab,kw,ti.	3
17	Cytoxan.ab,kw,ti.	1 313
18	Endoxan.ab,kw,ti.	420
19	Neosar.ab,kw,ti.	25
20	"NSC-26271".ab,kw,ti.	78
21	Procytox.ab,kw,ti.	2
22	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	252 292
23	12 or 22	321 399
24	5 and 23	150
25	exp "wegener granulomatosis"/	14 938
26	"wegener*".ab,kw,ti.	8 651
27	granulomatosis.ab,kw,ti.	16 669
28	"Polyangiiti*".ab,kw,ti.	8 219
29	26 and 27	7 752
30	27 and 28	6 747
31	GPA.ab,kw,ti.	14 811
32	25 or 29 or 30 or 31	29 679
33	exp "Microscopic Polyangiitis"/	4 060
34	Microscopic.ab,kw,ti.	210 951
35	28 and 34	3 597
36	MPA.ab,kw,ti.	44 235
37	33 or 35 or 36	47 240
38	ANCA.ab,kw,ti.	18 349
39	Vasculitis.ab,kw,ti.	64 240
40	38 and 39	12 293
41	32 or 37 or 40	79 172
42	24 and 41	116

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 22.02.2023 r.)

ID	Słowa kluczowe	Wynik
#1	(avacopan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37
#2	(Tavneos):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#3	(CCX168):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
#4	#1 or #2 or #3	53
#5	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1684
#6	(rituximab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5689
#7	(Mabthera):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	401
#8	(IDEC-C2B8):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22
#9	(Rituxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	114
#10	(GP2013):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	5716
#12	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6127
#13	(Cyclophosphamide):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13146
#14	(Cytosphan*):ti,ab,kw	0
#15	(cyclophospham*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13158
#16	(Sendoxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#17	(Cytosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	194
#18	(Endoxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	107
#19	(Neosar):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#20	("NSC-26271"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
#21	(Procytox):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#22	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	13700
#23	#11 or #22	17795
#24	#4 and #23	35
#25	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees	106
#26	(wegener*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	268
#27	(granulomatosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	451
#28	#26 and #27	252
#29	(Polyangiiti*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	342
#30	#27 and #29	312
#31	(GPA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	367
#32	#25 or #28 or #30 or #31	643
#33	MeSH descriptor: [Microscopic Polyangiitis] explode all trees	48
#34	(Microscopic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5058
#35	#29 and #34	211
#36	(MPA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2436
#37	#33 or #35 or #36	2536
#38	(ANCA) :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	619
#39	(Vasculitis) :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 545
#40	#38 and #39	525
#41	#32 or #37 or #40	3 265
#42	#24 and #41	35

11.2. Załącznik 2 - Diagram selekcji publikacji



11.3. Załącznik 3 - Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

12. Tabela 32. Wyszukiwanie PubMed dnia 23.02.2023 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree*") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA)	1 406 726
#2	(avacopan) OR (Tavneos) OR (CCX168)	97
#3	(Rituximab) OR (Mabthera) OR ("IDEC-C2B8") OR (GP2013) OR (Rituxan)	29 954
#4	(cyclophospham*) OR (Cytosphosphan*) OR (Sendoxan) OR (Cytozan) OR (Endoxan) OR (Neosar) OR ("NSC-26271") OR (Procytox)	80 124
#5	#3 OR #4	102 763
#6	#2 AND #5	37
#7	#1 AND #6	1

- ¹ Musiał J. et al., Zapalenia naczyń. Źródło internetowe: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.>, data dostępu: 20.02.2023 r.,
- ² Brzosko M. et al., Leczenie rytuksymabem ziarniniakowości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń. Forum Reumatol.2016, tom 2, nr 1, 7–13
- ³ J.C. Jennette i wsp.: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum., 2013; 65: 1–11
- ⁴ C.H. Sunderkötter i wsp.: Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum., 2018; 70: 171–184
- ⁵ Jeleniewicz R., ANCA-zależne układowe zapalenia naczyń w wieku starszym. Wiad Lek 2019, 72, 9 cz I, 1691-1696
- ⁶ Lembicz M. et al., Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń — obraz kliniczny i przegląd aktualnych opcji terapeutycznych. Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 81: 61–7
- ⁷ Rybak N. et al., Układ dopełniacza i jego rola w terapii zapaleń naczyń związanych z ANCA. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(8):1037-1042
- ⁸ Falk R. et al., Granulomatosis with Polyangiitis and microscopic Polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis. Źródło internetowe: https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-Polyangiitis-and-microscopic-Polyangiitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=czynna%20ziarniniakowo%C5%9B%C4%87%20z%20zapaleniem%20naczy%C5%84%20ub%20mikroskopowe%20zapalenie%20naczy%C5%84%20&topicRef=3105&source=see_link, data dostępu: 22.02.2023 r.
- ⁹ Musiał J. et al., Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń. Źródło internetowe: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.3>, data dostępu: 22.02.2023 r.
- ¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavneos-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ¹¹ <https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-b/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37e8c7c7495eb76171ebb9eea7a70d6a3e552878a4541daf6ba6c3c9bcc2bd6a3d3b8f9a115581280ba6691fbe7faa240854f0e826e95d5abfe5f5c60a9fee0e44581e8d7a1cc8c8d040f9b154dfd8334ccb3de06a52cead59ad1a42594cd4975b04a961b9c547452e9812d7f9492e773f1466d92b448853e1a1d365a89cec5cf5e824822acb3948c20c3baa4d609485ef153c68211050bde6eee36d2e4fc08f2b10e1de7f0b4c317ade87f4348aa2a23b3dc5a19e11d09e01759d6f9a1dfda9b9b3ca1881f92dc39e8>
- ¹² Źródło internetowe: <https://www.ajmc.com/view/antineutrophil-cytoplasmic-antibody-anca-vasculitis-pathophysiology-diagnosis-and-the-evolving-treatment-landscape>, data dostępu: 16.02.2023
- ¹³ American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with Polyangiitis. Ann. Rheum. Dis., 2022; 81: 315–320
- ¹⁴ Suppiah R. i wsp.: 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic Polyangiitis. Ann. Rheum. Dis., 2022; 81: 321–326
- ¹⁵ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.9.2>.
- ¹⁶ <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=681>
- ¹⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton
- ¹⁸ <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2022,3,16.html>
- ¹⁹ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=759&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ziarniniakowo-u---z-zapaleniem-naczy-a&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Ziarniniakowo-u---z-zapaleniem-naczy-a&title=Ziarniniakowo%C5%9B%C4%87%20z%20zapaleniem%20naczy%C5%84&search=Disease_Search_Simple
- ²⁰ <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=681>
- ²¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton
- ²² Decyzja HAS z 17 lutego 2022 r. (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318765/fr/decision-n-2022-0067/dc/sem-du-17-fevrier-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-tavneos) dostęp: 22.02.2023 r.
- ²³ Raport IQWiG 2022 ws. oceny dokumentacji dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5494/2022-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Avacopan-D-778.pdf) dostęp: 22.02.2023 r.
- ²⁴ Decyzja G-BA z 18 października 2022 r. (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5637/2022-09-27_AM-RL-XII_Avacopan_D-778_BAnz.pdf) dostęp: 22.02.2023 r.
- ²⁵ Raport Zorginstituut Nederland z 20 kwietnia 2022 r. (<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2022/04/20/gvs-advies-avacopan-tavneos/GVS-advies+avacopan+%28Tavneos%C2%AE%29.pdf>) dostęp: 22.02.2023 r.
- ²⁶ Avacopan for treating severe active granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta825>) dostęp: 22.02.2023 r.

²⁷ Kurs walut NBP na dzień 22.02.2023 r. (Tabela nr 037/A/NBP/2023 z dnia 2023-02-22 | Narodowy Bank Polski - Internetowy Serwis Informacyjny) dostęp: 23.02.2023 r.