

# Tavneos<sup>®</sup> (awakopan) w leczeniu dorostych pacjentów z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, marzec 2024 (aktualizacja październik 2024)

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konsultacje**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Vifor Pharma Management Ltd  
Flughofstrasse 61 / 8152 Glattbrugg / Switzerland

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Vifor Pharma Management Ltd.

Dokument poprawiony i zaktualizowany w związku z pismem AOTMiT OT.423.1.54.2024.4.TG z dnia 27 września 2024 r.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	8
<b>1 Cel pracy.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Metodyka.....</b>	<b>14</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych .....	14
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	14
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	17
2.4 Ocena jakości informacji.....	18
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) .....	19
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	19
<b>3 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>20</b>
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ...	20
3.1.1 Opracowania pierwotne .....	20
3.1.2 Badania efektywności praktycznej.....	21
3.1.3 Opracowania wtórne.....	23
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	26
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	29
3.4 Ocena jakości informacji.....	33
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	34
<b>4 Analiza wyników badań pierwotnych.....</b>	<b>36</b>
4.1 Skuteczność leczenia .....	36
4.1.1 Remisja .....	36
4.1.2 Trwała remisja.....	37
4.1.3 Wczesna remisja.....	37
4.1.4 Odpowiedź na leczenie według BVAS .....	38
4.1.5 Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS) .....	38
4.1.6 Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS) .....	39
4.1.7 Zmiana eGFR.....	39
4.1.8 Zmiana wyniku VAS .....	40
4.2 Profil bezpieczeństwa .....	40
4.3 Merkel 2022 (post-hoc badania ADVOCATE) .....	44
4.4 Strand 2021 (post-hoc badania ADVOCATE).....	44
4.5 Strand 2023 (post-hoc badania ADVOCATE) .....	47
4.6 Cortazar 2023 (post-hoc badania ADVOCATE) .....	51
<b>5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa.....</b>	<b>53</b>
5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports.....	53

5.1.2	VigiAccess .....	54
<b>6</b>	<b>Analiza wyników efektywności praktycznej .....</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia .....</b>	<b>66</b>
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	66
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	68
7.2.1	Ograniczenia analizy.....	68
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych .....	68
7.3	Wyniki innych analiz .....	69
7.4	Siła dowodów .....	71
<b>8</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>74</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>		<b>75</b>
	Identyfikacja opracowań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych .....	75
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>		<b>77</b>
	Badania pierwotne .....	77
	Badania efektywności praktycznej .....	77
	Opracowania wtórne.....	78
<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania .....</b>		<b>79</b>
	Badania pierwotne .....	79
	Badania efektywności praktycznej .....	79
	Opracowania wtórne.....	80
<b>Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych .....</b>		<b>86</b>
	Clinicaltrials.gov .....	86
	Clinicaltrialsregister.eu .....	86
<b>Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>		<b>87</b>
<b>Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>		<b>89</b>
<b>Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>		<b>91</b>
<b>Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania .....</b>		<b>92</b>
<b>Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań .....</b>		<b>95</b>
<b>Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego.....</b>		<b>97</b>
	Badania z randomizacją.....	97
	Badania bez randomizacji.....	98
<b>Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2 .....</b>		<b>100</b>
<b>Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych .....</b>		<b>105</b>
<b>Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>		<b>106</b>
<b>Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych .....</b>		<b>110</b>



Spis rysunków.....	122
Spis tabel .....	123
Bibliografia .....	126

## Wykaz skrótów i akronimów

ACR	Wskaźnik albumina/kreatynina (ang. <i>albumin-to-creatinine ratio</i> )
ALP	fosfataza alkaliczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANCA	przeciwciała skierowane przeciwko cytoplazmie własnych granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b. d.	Brak danych
BVAS	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i> )
Cyp3a4	cytochrom P450 3A4
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )
eGFR	Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
ELISA	test immunoenzymatyczny (ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European public assessment report</i> )
EQ-5D	kwestionariusz generyczny oceny jakości życia (ang. <i>Euro Quality of life - 5 dimensions</i> )
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GPA	Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>Granulomatosis with polyangiitis</i> )
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GTI	indeks toksyczności glikokortykosteroidów
GTI-AIS	zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (ang. <i>The Glucocorticoid Toxicity Index Aggregate Improvement Score</i> )
GTI-CWS	zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (ang. <i>The Glucocorticoid Toxicity Index Cumulative Worsening Score</i> )
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
MCP-1	Białko chemotaktyczne monocytów (ang. <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MDRD	Skrócony wzór do wyliczenia wartości GFR (ang. <i>Modification Of Diet In Renal Disease</i> )
MHRA	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych (ang. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
MPA	Mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. <i>Microscopic Polyangiitis</i> )
MPO	mieloperoksydaza
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i> )
PR3	proteaza serynowa 3
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
QTcf	obliczenie skorygowanego odstępu QT metodą Fridericia
RBC	erytrocyty (ang. <i>red blood cell</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SEM	standardowy błąd pomiaru (ang. <i>standard error of measurement</i> )
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i> )

<b>TCC</b>	(ang. <i>terminal complement complex</i> )
<b>TGA</b>	Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (ang. <i>Therapeutic Goods Administration</i> )
<b>UK</b>	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VDI</b>	Indeks zniszczenia naczyń (ang. <i>Vasculitis damage index</i> )
<b>WBC</b>	krwinki białe (ang. <i>white blood cells</i> )
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i> )
<b>ZN</b>	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa awakopanu (Tavneos®) stosowanego w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu pacjentów z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane poddano metaanalizie. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 2 randomizowane badania (ADVOCATE, CLEAR) dotyczące zastosowania awakopanu w leczeniu ciężkiej lub uogólnionej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).

### Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne.

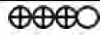
- W zakresie **remisji choroby w 12.-26. tygodniu**, definiowanej jako remisja zarówno w 12 jak i 26 tygodniu, odnotowano nieistotną statystycznie różnicę tj.: 13 remisji więcej przy zastosowaniu awakopanu na 1000 leczonych (jakość dowodów: umiarkowana).
- W zakresie **trwałej remisji** choroby definiowanej jako remisja zarówno w 26 jak i 52 tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę tj.: 11 trwałych remisji więcej przy zastosowaniu awakopanu na 1000 leczonych (jakość dowodów: umiarkowana).
- W zakresie **wczesnej remisji** choroby definiowanej jako remisja w 4. tygodniu, która utrzymała się do 12. tygodnia, odnotowano nieistotną statystycznie różnicę tj.: 236 wczesnych remisji więcej przy zastosowaniu awakopanu na 1000 leczonych (jakość dowodów: niska).
- W zakresie **odpowiedzi na leczenie według BVAS w 12. tygodniu**, definiowanej jako odpowiedź na leczenie na podstawie zmniejszenia BCAS o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej i braku pogorszenia w jakimkolwiek układzie ciała, odnotowano nieistotną statystycznie różnicę tj.: 109 przypadków ze zmniejszoną aktywnością choroby przy zastosowaniu awakopanu (jakość dowodów: niska).
- W zakresie **jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego**, definiowanego jako wszelkie zdarzenie niepożądane, które jest uznane za związane z lekiem badawczym i trwa przy wypisie ze szpitala oraz jest obserwowane do momentu rozwiązania lub do momentu stwierdzenia, że nierozwiązane zdarzenie jest stabilne, odnotowano nieistotną statystycznie różnicę tj.: 7 przypadków mniej z jakimkolwiek zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu awakopanu (jakość dowodów: umiarkowana).
- W zakresie **jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego**, definiowanego jako jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, które spowodowało zgon, stanowiło bezpośrednie zagrożenie życia lub wymagało przedłużonej hospitalizacji, spowodowało trwałe lub klinicznie istotne upośledzenie lub niesprawność, było wadą wrodzoną lub było ważnym zdarzeniem, które mogło zagrozić pacjentowi lub mogło wymagać interwencji w celu zapobieżenia



któremuś z powyższych zdarzeń, odnotowano nieistotną statystycznie różnicę tj.: 49 przypadków mniej z jakimikolwiek poważnymi zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu awakopanu (jakość dowodów: umiarkowana).

**Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne.**



Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Względna różnica	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		OR (95% CI)	Ryzyko w grupie kontrolnej	Różnica ryzyka	
Remisja 12.-26. tygodniu	398 (2 RCT) 12-26. tyg.	1,06 (0,68; 1,66)	668/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 13 remisji więcej w przy zastosowaniu awakopanu na 1000 leczonych (od 80 mniej do 106 więcej)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana (z powodu braku precyzji)
Trwała remisja	330 (1 RCT) 52 tyg.	1,57 (1,01; 2,45)	549/1000	Istotnie częściej osiągnano trwałą remisję przy zastosowaniu awakopanu: 11 trwałych remisji więcej na 1000 leczonych (od 3 mniej do 213 więcej)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana (z powodu braku precyzji)
Wczesna remisja	41 (1 RCT) 4-12. tyg.	7,60 (0,82; 70,16)	50/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 236 wczesnych remisji więcej przy zastosowaniu awakopanu na 1000 leczonych (od 20 mniej do 451 więcej)	⊕⊕○○ Niska (z powodu braku precyzji)
Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu	41 (1 RCT) 12 tyg.	1,82 (0,43; 7,76)	700/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 109 przypadków ze zmniejszoną aktywnością choroby przy zastosowaniu awakopanu (od -152 mniej do 371 więcej)	⊕⊕○○ Niska (z powodu braku precyzji; ze względu na ryzyko stronniczości)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	367 (2 RCT)	1,68 (0,39; 7,20);	973/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 7 przypadków mniej z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu awakopanu (od -19 mniej do 33 więcej)	⊕⊕⊕○ Umiarkowana (z powodu braku precyzji)


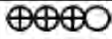
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	156 (2 RCT)	1,27 (0,46; 3,53);	417/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 49 przypadków mniej z jakiegokolwiek poważnymi zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu awakopanu (od -16 mniej do 26 więcej)	 Umiarkowana (z powodu braku precyzji)
--	-------------	--------------------	----------	--	--

#### Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe

- W zakresie zmiany wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS) w 26. tygodniu, definiowanego jako skumulowany wynik pogorszenia wskaźnika toksyczności glikokortykosteroidów w 26. tygodniu, który mieści się w zakresie od 0 do 410, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie działań toksycznych, odnotowano istotną statystycznie redukcję toksyczności przy zastosowaniu awakopanu: -16,9 (-26,32; -7,48) punktów w skali GTI-CWS (jakość dowodów: umiarkowana).
- W zakresie zmiany łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS) w 26. tygodniu, definiowanej jako wskaźnik toksyczności glikokortykosteroidów w 26. tygodniu wynoszący od -317 do 410, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie działań toksycznych, odnotowano istotnie statystyczną redukcję toksyczności przy zastosowaniu awakopanu: -12,2 (-21,90; -2,50) punktów w skali GTI-AIS (jakość dowodów: umiarkowana).
- W zakresie zmiany wyniku wskaźnika eGFR w 52. tygodniu, definiowanego jako szacunkowy stopień przesączania kłębuszkowego w 52. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę przy zastosowaniu awakopanu tj.: 3,2 (0,43; 5,97) ml/min. (jakość dowodów: umiarkowana).
- W zakresie zmiany wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu, definiowanego jako wynik komponentu fizycznego w Krótkim Formularzu Ankiety Zdrowotnej (SF-36v2) w 52. tygodniu, wahającego się od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość, odnotowano istotną statystycznie różnicę przy zastosowaniu awakopanu tj.: 5,9 (2,02; 9,78) punktów (jakość dowodów: umiarkowana).

Tab. 2. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		Wynik w grupie kontrolnej	Różnica wyniku MD/WMD (95%CI)	
Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS) w 26. tygodniu	307 (1 RCT) 26 tyg.	56,6 punktów w skali GTI-CWS	Istotna statystycznie redukcja toksyczności przy zastosowaniu awakopanu: -16,9 (-26,32; -7,48) punktów w skali GTI-CWS	 Umiarkowana (z powodu braku precyzji)
Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS) w 26. tygodniu	307 (1 RCT) 26 tyg.	23,4	Istotna statystycznie redukcja toksyczności przy zastosowaniu awakopanu: -12,2 (-21,90; -2,50) punktów w skali GTI-AIS	 Umiarkowana (z powodu braku precyzji)

Zmiana eGFR	289 (1 RCT) 52 tyg.	4,1 ml/min	Istotna statystycznie zmiana wskaźnika eGFR przy zastosowaniu awakopanu: 3,2 (0,43; 5,97) ml/min	 Umiarkowana (z powodu braku precyzji)
Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu	295 (1 RCT) 52 tyg.	7,1 punktów	Istotna statystycznie zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L przy zastosowaniu awakopanu: 5,9 (2,02; 9,78) punktów	 Umiarkowana (z powodu braku precyzji)

## Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie awakopanu w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu ciężkiej lub uogólnionej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA). Badanie ADVOCATE wykazało istotnie statystycznie zmiany na korzyść grupy awakopanu, w porównaniu do grupy z prednizonem, dla trwałej remisji w 52. tygodniu, zmiany indeksu toksyczności w 26. tygodniu, zmiany eGFR w 26. i 52. tygodniu oraz w ankiecie SF-36 VAS w 26. i 52. tygodniu i EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu.



# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa awokapanu (Tavneos®) stosowanego w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego

Zamieszczony w Tab. 3 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Tavneos].

**Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego
Interwencja (I)	Awokapan stosowany w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem.
Komparator (C)	Standardowe postępowanie w przypadku ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA): Faza indukcji: <ul style="list-style-type: none"><li>rytuksymab lub cyklofosamid stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon).</li></ul> Faza podtrzymania: <ul style="list-style-type: none"><li>rytuksymab lub azatiopryna lub metotreksat stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon).</li></ul>
Efekty zdrowotne (O)	Punkty końcowe, umożliwiające ocenę skuteczności leczenia zgodnie z kryteriami opisanymi w projekcie programu lekowego tj. : <ul style="list-style-type: none"><li>zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego lub</li><li>utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego lub</li><li>wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG <math>\geq 3</math> w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję lub</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.</li> </ul> <p>Jakość życia</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<p>Opracowania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.</li> </ul> <p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li> </ul> <p>Badania efektywności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>



## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 04.03.2024 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

**Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
<b>Interwencja</b>	Awokapan stosowany w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem.	Awakopan podawany w innych dawkach niż zarejestrowana lub/i w schemacie z innymi substancjami.
<b>Komparatory</b>	Standardowe postępowanie w przypadku ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA): Faza indukcji: <ul style="list-style-type: none"> <li>rytuksymab lub cyklofosamid stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon).</li> </ul> Faza podtrzymania: <ul style="list-style-type: none"> <li>rytuksymab lub azatiopryna lub metotreksat stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon lub prednizolon).</li> </ul>	Postępowanie inne niż standardowe w przypadku ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe, umożliwiające ocenę skuteczności leczenia zgodnie z kryteriami opisanymi w projekcie programu lekowego tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego lub</li> <li>utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego lub</li> </ul>	Nie dotyczy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG <math>\geq 3</math> w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję lub</li> <li>częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.</li> </ul> <p>Jakość życia Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	
Typ badań	<p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).</p> <p>Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków.</p> <p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania pogładowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>

Tab. 5. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodycie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonano mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne;</li> <li>• retrospektywne;</li> <li>• obserwacyjne (w tym opisy serii przypadków);</li> <li>• bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul>	Badania mające cechy badań klinicznych/eksperymentów (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Badania pośrednie (np. w populacji opiekunów, lekarzy etc.) Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Opis jednego przypadku. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDACTED] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano

w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych<sup>\*</sup>. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

---

<sup>\*</sup> <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

<sup>†</sup> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.



## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości *p* (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4.1 oraz arkusza Excel 365.

## 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii awakopaniem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

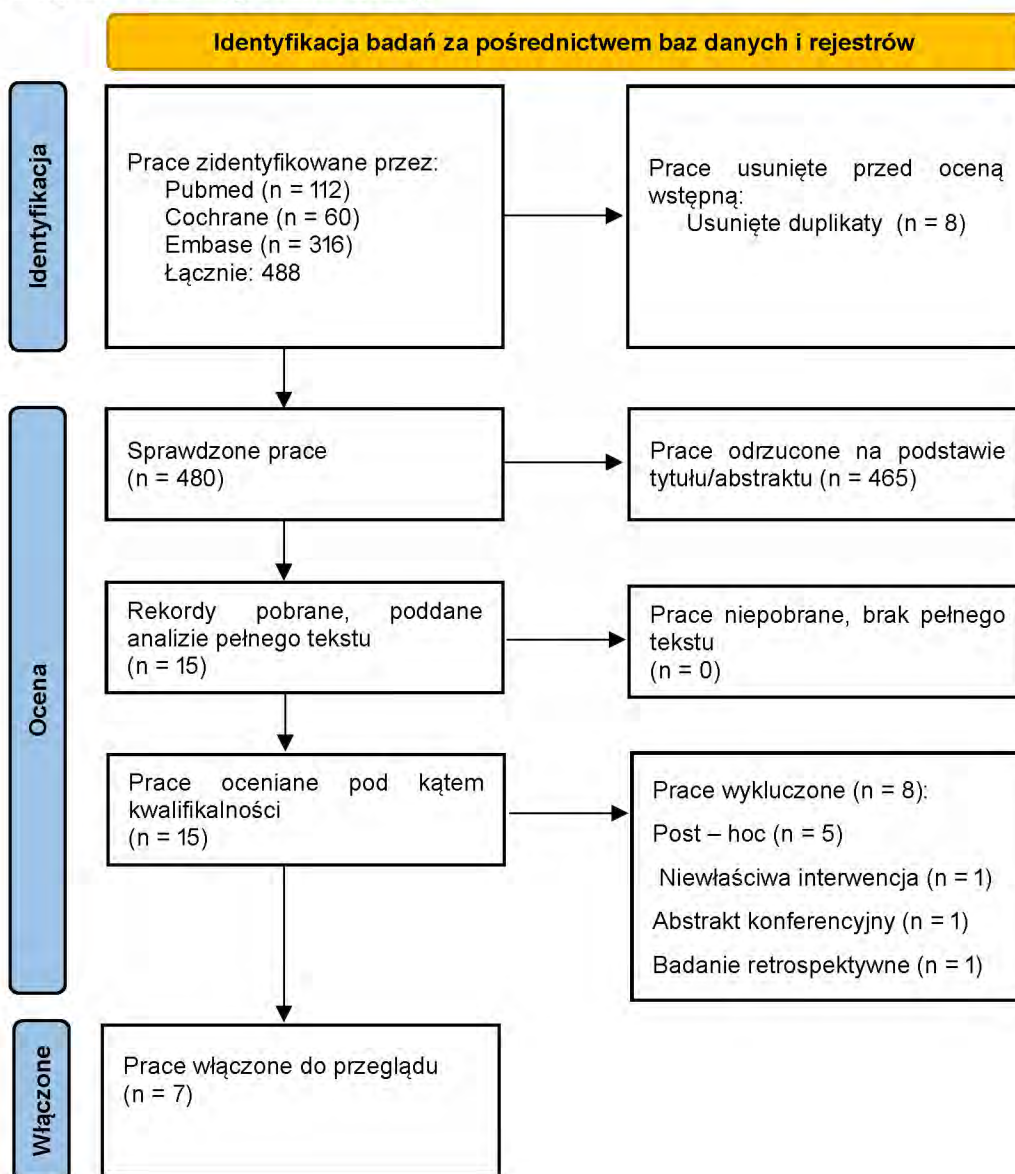
W toku przeszukiwań baz danych 488 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 15 pełnych tekstów zostało poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 7 prac, które opisywały 2 RCT dotyczące zastosowania awakopanu.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa awakopanu włączono:

- Badanie ADVOCATE;
- Merkel 2022 (post-hoc badania ADVOCATE);
- Strand 2021 (post-hoc badania ADVOCATE);
- Strand 2023 (post-hoc badania ADVOCATE);
- Cortazar 2023 (post-hoc badania ADVOCATE);
- Protokół badania ADVOCATE;
- Badanie CLEAR.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4. Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

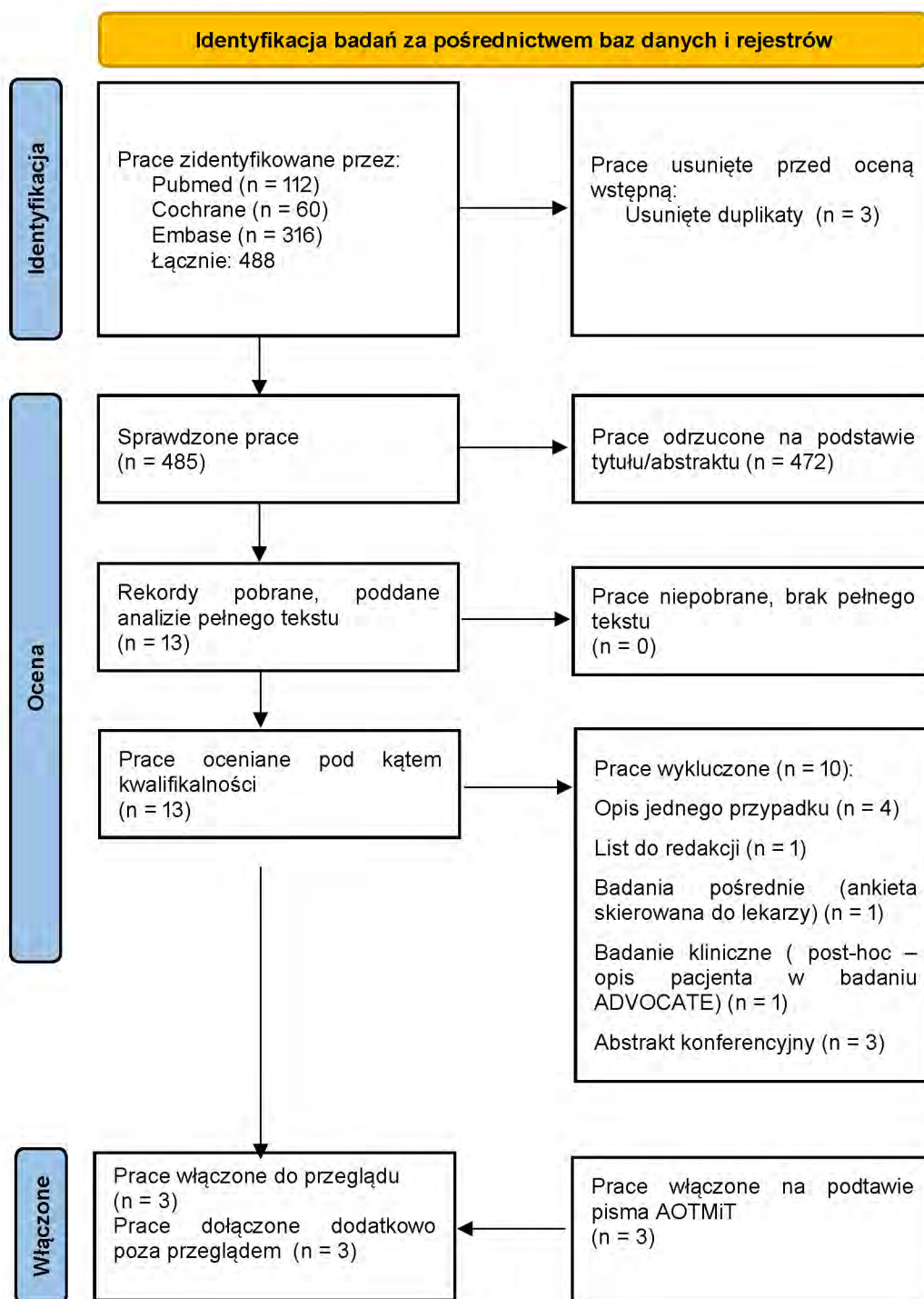
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 488 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 13 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Zidentyfikowano 3 opracowania spełniające założone kryteria włączenia, a także 3 dodatkowe badania, które zostały zidentyfikowane dzięki pismu AOTMiT

dotyczącym wymagań minimalnych, zgodnych z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku (2 z nich nie spełniają kryteriów włączenia i wykluczenia ponieważ są to abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4. Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



### 3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria przedstawione w rozdziale 2.2, w toku przeszukiwań baz danych 488 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.



Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 94 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

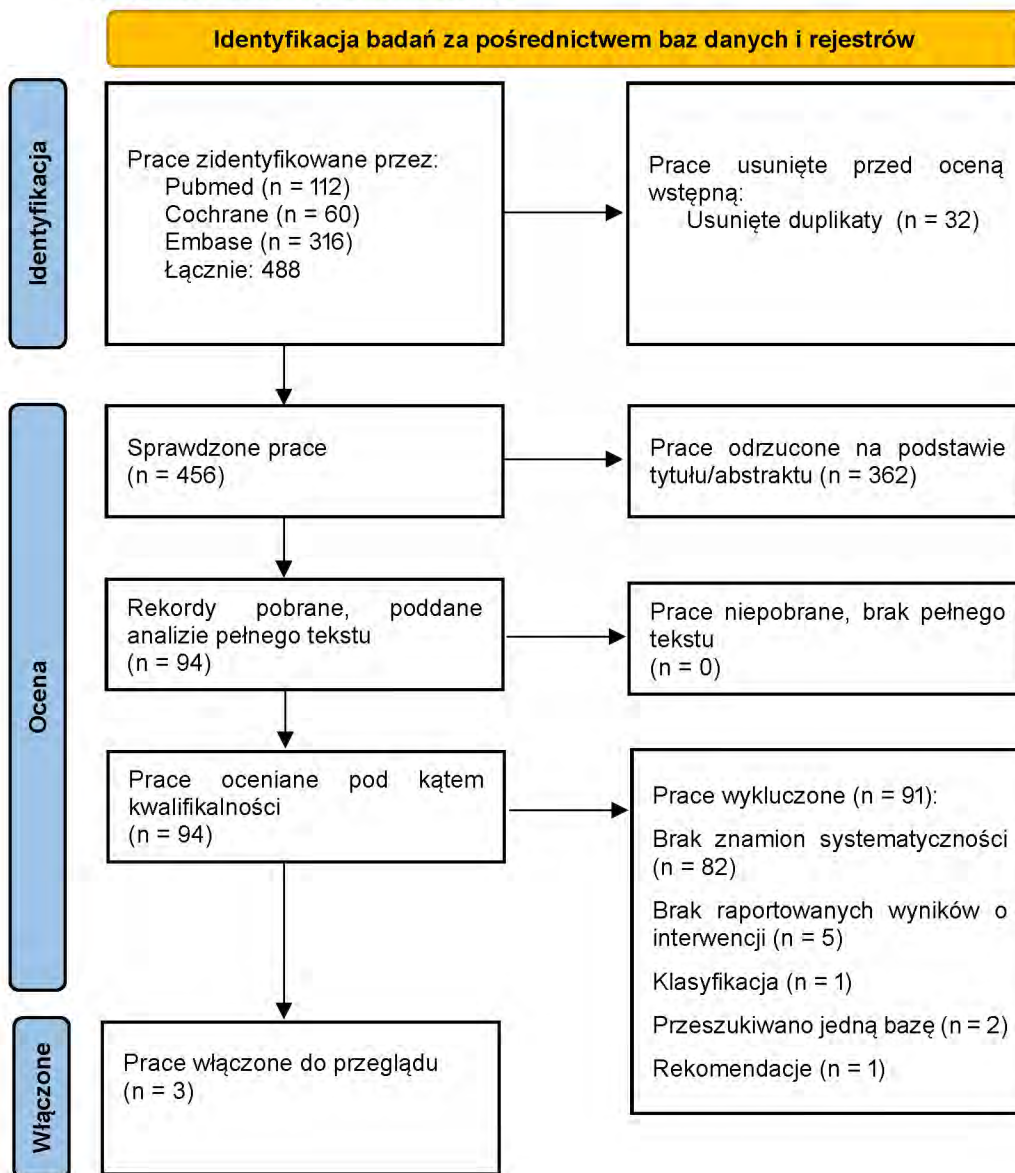
Do opracowania włączono 3 prace, które opisywały 2 RCT dotyczące zastosowania awakopanu w analizowanej populacji.

Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Schirmer 2023;
- Watanabe 2022;
- Walters 2020.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3. Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



## 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo awakopanu w leczeniu ciężkiej lub uogólnionej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 5.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 7.

**Tab. 7. Opracowania wtórne.**

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Schirmer 2023	Projekt ten był finansowany przez EULAR.	<p><b>Cel</b> Podsumowanie i aktualizacja dowodów na potrzeby aktualizacji zaleceń EULAR w 2022 r. dotyczących postępowania w zapaleniu naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (AAV).</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> PubMed, EMBASE i Cochrane library</p> <p><b>Przedział czasu</b> 1 Lutego 2015 - 25 lutego 2022</p>	<p><b>Populacja</b> Pacjenci z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA).</p> <p><b>Metodyka</b> Do przeglądu włączono randomizowane badania kontrolowane (RCT) i nierandomizowane badania interwencyjne. Abstrakty kongresowe z międzynarodowych spotkań EULAR, American College of Rheumatology (ACR), American Society of Nephrology, European Renal Association/European Nephrology Association oraz Vasculitis i ANCA Workshop zostały dodatkowo sprawdzone pod kątem abstraktów RCT. Przegląd został wykonany przez dwóch niezależnych recenzentów pod nadzorem dwóch metodologów. Artykuły dostarczone przez elektroniczne wyszukiwanie w bazie danych zostały sprawdzone poprzez przegląd tytułu i streszczenia (10% w dwóch egzemplarzach z &gt;80% zgodności) i odpowiednie artykuły wybrane do przeglądu pełnotekstowego. Obaj recenzenci zgodzili się co do włączonych badań w drodze konsensusu, a spory zostały rozstrzygnięte w drodze dyskusji. Obaj recenzenci zgodzili się co do danych i jakości dowodów z badań objętych ostateczną syntezą danych. Nieporozumienia rozstrzygano w drodze dyskusji. W przypadku wątpliwości konsultowano się z metodologami w celu rozwiązania kwestii otwartych. Wykluczono opisy przypadków, artykuły redakcyjne, badania retrospektywne z populacjami mieszanymi (nie składającymi się głównie z pacjentów z AAV), badania retrospektywne z udziałem &lt;50 pacjentów z GPA/MPA i badania prospektywne z udziałem &lt;10 pacjentów z AAV. Przegląd ograniczał się do artykułów w języku angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania</b> Dotyczące awakopanu: CLEAR, CLASSIC, ADVOCATE</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b> W badaniu II fazy CLEAR pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (odpowiedź w 12. tygodniu) osiągnięto u 70% w ramieniu kontrolnym, 86,4% w ramieniu awakopanu w skojarzeniu z GC w zmniejszonej dawce i 81,0% w grupie awakopanu w skojarzeniu z placebo (porównanie obu ramion awakopanu ze standardowym GC). Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu ramionach badania.</p>

				<p>W badaniu III fazy awakopan spełnił kryterium równoważności dla remisji w 26. tygodniu i kryterium wyższości dla remisji w 52. tygodniu. Różnica w zakresie utrzymującej się remisji w 52. tygodniu pomiędzy pacjentami randomizowanymi do grupy GC lub awakopan była niewielka, jeśli do indukcji remisji stosowano CYC (CYC+GC : 52,6%, CYC+awakopan: 55,9%), ale wyraźny u pacjentów, którzy otrzymali RTX w leczeniu indukcyjnym (RTX+GC: 56,1%, RTX+awakopan: 71,0%). Jednakże w tym badaniu pacjenci leczeni indukcją RTX nie otrzymywali leczenia podtrzymującego, a GC podawano przez krótszy okres niż awakopan. Niższa ekspozycja na GC w grupie awakopan przetożyła się na mniejszą toksyczność związaną z GC. Przywrócenie czynności nerek wydawało się większe w grupie leczonej awakopaniem (średni eGFR 7,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) w porównaniu z grupą GC (średni eGFR 4,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), średnia różnica między grupami 3,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI 0,3 do 6,1). Było to wyraźne w podgrupie pacjentów z gorszą funkcją nerek (GFR &lt;30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), średnia różnica 5,6ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI 1,7 do 9,5).</p>
Watanabe 2022	Praca była wspierana przez Ministerstwo Zdrowia, Pracy, i Opieki Społecznej Japonii; Numer grantu H29-nanchitou(nan)-ippan-018 i 20FC1044.	<p><b>Cel</b> Celem tego badania było przedstawienie dowodów na rewizję wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w zapaleniu naczyń związanych z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilii (ANCA) przez Japoński Komitet Badawczy ds. Nieuleczalnego Zapalenia Naczyń.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> PubMed, CENTRAL, EMBASE i the Japan Medical Abstracts Societ</p>	<p><b>Populacja</b> Dorośli pacjenci z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA).</p> <p>Porównanie różnych metod leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).</p> <p><b>Metodyka</b></p>	<p><b>Włączone badania</b> dotyczące awakopan: ADVOCATE</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b></p>



		<p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> Styczeń 2015 - grudzień 2020</p>	<p>Do przeglądu włączano wyłącznie RCT oceniające leczenie ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA). Para członków zespołu przeprowadziła niezależną ekstrakcję danych i oceniła pewność dowodów przyjętych artykułów. W przypadkach rozbieżności co do pewności rozstrzygano w drodze dyskusji. Zespół zastosował metody zaproponowane przez grupę roboczą GRADE i przygotował „profile dowodów” za pomocą GRADEpro GDT. Dla każdego wyniku oceniono pięć czynników, które prawdopodobnie obniżają jakość dowodów, ryzyko błędu systematycznego (RoB), niespójność, pośredniość, nieprecyzyjność i stroniczość publikacji. Ostatecznie pewność dowodów dla każdego wyniku została oceniona w następujący sposób: wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska. Do analizy RoB wyników badania wykorzystaliśmy podręcznik Cochrane do systematycznych przeglądów interwencji oraz narzędzie RoB 2. Względne ryzyko (RR) wynoszące 0,75 i 1,25 zostało arbitralnie przyjęte jako próg decyzji klinicznej. Do metaanalizy wykorzystano oprogramowanie Cochrane Review Manager (RevMan 5) w wersji 5.4.</p>	<p>W porównaniu z glikokortykosteroidami w dużych dawkach awakopan powodował niewielką lub żadną różnicę w remisji po 6 miesiącach (RR 1,03, 95% CI 0,90 do 1,18; dowody o wysokiej pewności), ale poprawiał remisję po 12 miesiącach (RR 1,20, 95% CI 1,00) do 1,43; dowody o wysokiej pewności). Awakopan również powodował niewielką lub żadną różnicę w ryzyku poważnych zdarzeń niepożądanych (RR 0,93, 95% CI 0,73 do 1,19; dowody o wysokiej pewności). Awakopan powodował niewielką lub żadną różnicę w ryzyku zgonu po 6 miesiącach i poważnej infekcji po 12 miesiącach (RR 0,49, 95% CI odpowiednio 0,09 do 2,66 i 0,87, 0,51 do 1,48; dowody o umiarkowanej pewności) w porównaniu z glikokortykosteroidami w dużych dawkach. Jednak awakopan poprawił szacowany GFR po 12 miesiącach (MD 3,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95% przedział ufności 2,95 do 3,45; dowody o wysokiej pewności). Dodatkowo awakopan zmniejszał ryzyko nawrotu po 12 miesiącach (RR 0,48, 95% CI 0,28 do 0,84; dowody o wysokiej pewności) i poprawiał QoL (wynik EQ-5D) (MD 5,9, 95% CI 5,58 do 6,22; dowody o wysokiej pewności).</p>
Walters 2020	Praca była finansowana przez Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem (NIHR) Cochrane Incentive Scheme 2018 (NIHR128416).	<p><b>Cel</b> Ocena korzyści i szkód związanych z każdą interwencją stosowaną w leczeniu zapalenia naczyń nerkowych u dorosłych.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> Cochrane Kidney and Transplant Register of Studies, CENTRAL, MEDLINE i EMBASE, materiałów konferencyjnych, portalu wyszukiwania Międzynarodowego Rejestru Badań Klinicznych (ICTRP) oraz ClinicalTrials.gov.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> do 21 listopada 2019 r.</p>	<p><b>Populacja</b> Dorośli pacjenci z zapaleniem naczyń nerkowych.</p> <p>Porównanie różnych metod leczenia zapalenia naczyń nerkowych.</p> <p><b>Metodyka</b> Do przeglądu włączano wyłącznie RCT oceniające leczenie zapalenia naczyń nerkowych. Dwóch autorów niezależnie oceniło jakość badania i wyodrębnione dane. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu losowego modelu eHects, a wyniki wyrażono jako współczynnik ryzyka (RR) z 95% przedziałami ufności (CI) dla wyników dychotomicznych lub średnią różnicą (MD) dla wyników ciągłych.</p>	<p><b>Włączone badania</b> dotyczące awakopanu: CLEAR</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b> Odnotowano wyższy średni eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) po trzech miesiącach z awakopaniem, ale nie stwierdzono różnic między tymi dwoma sposobami leczenia w odniesieniu do remisji i nawrotu. W grupie awakopanu wystąpiło więcej poważniejszych zdarzeń niepożądanych (awakopan: 8/22; prednizolon: 4/23). Obecnie nie jest jasne, w jaki sposób inhibitor dopelnacza może pasować do strategii leczenia zapalenia naczyń ani jakie mogą być koszty i korzyści takiego leczenia</p>

### **3.3 Skrócowa charakterystyka badañ klinicznych włączonych do analizy**

Do analizy włączono 2 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano Aneksach 5-9. W Tab. 8 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badañ włączonych do analizy.

**Tab. 8. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.**

Badanie	Procedura randomizacji	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Akronim badania</b> ADVOCATE</p> <p><b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez firmę ChemoCentryx</p>	<p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup: jedna otrzymywała doustnie 30 mg awakopanu dwa razy dziennie oraz placebo dopasowane do prednizonu, a druga otrzymywała doustny schemat zmniejszania dawki prednizonu oraz placebo dopasowane do awakopanu. Badanie miało charakter podwójnie zaślepiony. Randomizacja była stratyfikowana według kilku czynników: statusu choroby zapalenia naczyń (nowo zdiagnozowana lub nawracająca), statusu ANCA (pozytywna antyproteinaza 3 lub pozytywna peroksydaza przeciwmielinowa), oraz stosowanej terapii immunosupresyjnej (cyklofosfamid lub rytuksymab, przypisane przez badaczy przed rozpoczęciem badania i kontynuowane przez jego cały okres). Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji, aby zapewnić równowagę między grupami leczenia.</p>	<p><b>Badanie 3 fazy:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie pozorowane, międzynarodowe badanie</p> <p><b>Interwencja</b> Awakopan w dawce 30mg dwa razy dziennie plus standardowe leczenie bez glikokortykosteroidów</p> <p><b>Komparator</b> Standardowe leczenie</p> <p><b>Czas obserwacji</b> 52 tygodnie</p> <p><b>Hipoteza</b> Doustny inhibitor receptora C5a, awakopan, może być skuteczny u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA bez codziennego doustnego leczenia prednizonem.</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> Kwalifikujący się pacjenci mieli co najmniej 12 lat i mieli nowo zdiagnozowaną lub nawracającą ziarniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń, zgodnie z definicjami konferencji Chapel Hill Consensus Conference, 1 dla których wskazane było leczenie cyklofosfamidem lub rytuksymabem, z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko proteinazie- 3 (PR3) lub mieloperoksydazy (MPO), mieli szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) co najmniej 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mieli co najmniej jeden element główny lub trzy elementy inne niż główne lub co najmniej dwa elementy nerkowe krwiomoczu i białkomocz w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). BVAS obejmuje ocenę aktywności choroby w 9 układach narządów, mieści się w zakresie od 0 do 63, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zajęcie narządów.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b> Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli mieli krwotok pęcherzykowy wymagający inwazyjnej wentylacji płuc, który miał trwać poza badaniem przesiewowym, jakąkolwiek inną wieloukładową chorobę autoimmunologiczną, koagulopatię lub zaburzenie krzepnięcia krwi, wymagali dializy lub wymiany osocza w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, mieli przeszczep nerki lub otrzymali którekolwiek z poniższych: cyklofosfamid w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, rytuksymab w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (lub 6 miesięcy po rekonstytucji limfocytów B, liczba CD19 &gt;0,01x10<sup>9</sup>/l), skumulowaną dawkę dożylnych glikokortykosteroidów większą niż 3 g w ciągu 4 tygodni lub doustne glikokortykosteroidy w dawce większej niż 10 mg na dobę prednizon (lub jego odpowiednik) przez ponad 6 tygodni nieprzerwanie przed badaniem przesiewowym.</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> N= 331 (ITT)</p> <p><b>Interwencja:</b> n= 166</p> <p><b>Komparator:</b> n= 165</p>	<p><b>Pierwszorządowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisja w 26. tygodniu;</li> <li>• Trwała remisja w 52. tygodniu.</li> </ul> <p><b>Pozostałe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efekty toksyczne wywołane przez glikokortykosteroidy zgodnie z indeksem toksyczności glikokortykosteroidów (GTI) w ciągu pierwszych 26 tygodni;</li> <li>• BVAS równy 0 w 4. tygodniu;</li> <li>• zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem w porównaniu z wartością wyjściową, oceniana za pomocą SF-36, wersja 2 i EQ-5D-5L;</li> <li>• nawrót;</li> <li>• zmiana od wartości początkowej w eGFR;</li> <li>• stosunek albuminy do kreatyniny w moczu;</li> <li>• stosunek białka chemotaktycznego dla monocytów w moczu 1:kreatynina;</li> <li>• wskaźnik uszkodzenia naczyń.</li> </ul>



Badanie	Procedura randomizacji	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Akronim badania</b> CLEAR</p> <p><b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez firmę ChemoCentryx, Inc., Mountain View, California.</p>	<p>Po zakończeniu badań przesiewowych pacjentów stratyfikowano na podstawie nowo zdiagnozowanej lub nawracającej choroby we wszystkich trzech etapach badania, a także według obecności PR3 lub MPO-ANCA oraz rodzaju leczenia (cyklofosfamid lub rytuksymab) na etapie 3. W etapie 1 włączono 12 pacjentów, których losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej 30 mg awakopanu dziennie plus 20 mg prednizonu lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo oraz 60 mg prednizonu. W etapie 2 do badania włączono 14 pacjentów, również losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej 30 mg awakopanu bez prednizonu lub placebo oraz 60 mg prednizonu. W obu etapach wszyscy pacjenci otrzymywali dożylnie cyklofosfamid (15 mg/kg do 1,2 g dziennie) w pierwszym tygodniu, a następnie w tygodniach 2, 4, 8 i 12. Od 14 tygodnia pacjenci przyjmowali doustną azatioprynę (2 mg/kg dziennie do 24 tygodnia). W tych etapach rytuksymab nie był dozwolony, gdyż nie został jeszcze zatwierdzony w momencie rozpoczęcia badania. Dawkowanie cyklofosfamidu dostosowywano na podstawie wieku, wskaźnika eGFR oraz liczby leukocytów.</p>	<p><b>Badanie 2 fazy:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie w 32 ośrodkach w Europie</p> <p><b>Interwencja</b> Awakopan w dawce 30mg dwa razy dziennie (w jednej grupie z zredukowaną dawką prednizonu i ze standardowym leczeniem oraz w drugiej grupie bez prednizonu i ze standardowym leczeniem)</p> <p><b>Komparator</b> Standardowe leczenie</p> <p><b>Czas obserwacji</b> 12 tygodni</p> <p><b>Hipoteza</b> Czy awakopan może całkowicie zastąpić doustny prednizon.</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> Kwalifikujący się pacjenci mieli co najmniej 18 lat i nowo zdiagnozowaną lub nawracającą ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (Wegenera) lub mikroskopowe zapalenie naczyń zgodnie z definicjami konferencji Chapel Hill Consensus Conference, które wymagały leczenia cyklofosfamidem (kroki 1 i 2), cyklofosfamidem lub rytuksymabem (etap 3), były PR3 lub MPO-ANCA dodatnie lub ANCA dodatnie w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej, miały eGFR co najmniej 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, miały potwierdzone biopsją zapalenie naczyń nerkowych lub krwiomocz (ponad 30 krwinek czerwonych na polu o dużym powiększeniu lub większe niż 2+ na podstawie testu paskowego moczu) plus albuminuria (co najmniej 0,5 g/g kreatyniny) dla kroków 1 i 2 lub miał co najmniej jedną pozycję główną lub trzy pozycje inne niż główne lub co najmniej dwie pozycje dotyczące nerek w wersji BVAS 3 dla etapu 3. Ponieważ wersja 3 BVAS nie określa „głównych” pozycji, zostały one wybrane tak, aby były zgodne z WG BVAS.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b> Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli mieli ciężką chorobę (w tym szybko postępujące zapalenie kłębuszków nerkowych, krwotok pęcherzykowy prowadzący do niedotlenienia stopnia 3, nagłe zapalenie jednonerwowe lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego), jakąkolwiek inną chorobę autoimmunologiczną, koagulopatię lub skazę krwotoczną, otrzymali cyklofosfamid w ciągu 12 tygodni, rytuksymab w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (lub 6 miesięcy po rekonstytucji limfocytów B, liczba CD19 &gt;0,01x10<sup>9</sup>/l), skumulowaną dawkę dożylnych glikokortykosteroidów większą niż 3 g w ciągu 12 tygodni lub doustne glikokortykosteroidy w dawce większej niż 10 mg na dzień równoważny prednizonowi przez ponad 6 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> N= 67 (ITT)</p> <p><b>Interwencja plus 20mg Prednizonu:</b> n= 22</p> <p><b>Interwencja bez Prednizonu:</b> n= 22</p> <p><b>Komparator:</b> n= 23</p>	<p><b>Pierwszorzędowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 12. tygodniu, zdefiniowaną jako zmniejszenie BVAS w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 50% oraz brak pogorszenia w jakimkolwiek układzie organizmu. Pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy ratunkowe uznano za niereagujących;</li> </ul> <p><b>Pozostałe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z odpowiedzią nerkową, zdefiniowaną jako poprawa eGFR obliczona za pomocą równania Modified Diet in Renal Disease;</li> <li>• krwiomocz i albumina w moczu w 12. tygodniu;</li> <li>• odsetek pacjentów z remisją choroby (BYAS 0);</li> <li>• zmiana od wartości wyjściowych w BVAS, eGFR, ACR, liczbie czerwonych krwinek w moczu, stosunku MCP-1 do kreatyniny w moczu, wskaźniku uszkodzenia naczyń, SF-36 wersja 2, EQ-5D-5L i ratunkowym zastosowaniu glikokortykosteroidów.</li> </ul>



Badanie	Procedura randomizacji	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>W etapie 3 wzięło udział 41 pacjentów, losowo przydzielonych (1:1:1) do trzech grup: otrzymujących 30 mg awakopanu dwa razy dziennie i 20 mg prednizonu, 30 mg awakopanu dwa razy dziennie plus placebo prednizonu, lub placebo plus 60 mg prednizonu. Wszyscy pacjenci na etapie 3 otrzymywali albo schemat leczenia cyklofosfamidem, a następnie azatiopryną, jak w poprzednich etapach, albo dożylny rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 tygodnie). Randomizacja i stratyfikacja były przeprowadzane centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej z zastosowaniem algorytmu minimalizacji, aby utrzymać równowagę między grupami leczenia pod względem warstw i ośrodków badawczych.</p>			

### 3.4 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej, punkty końcowe w badaniu ADVOCATE:

- remisja w 26. tygodniu;
- trwała remisja w 52. tygodniu;
- zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS);
- zmiana łącznej oceny toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS);
- zmiana eGFR w 26. tygodniu;
- zmiana eGFR w 52. tygodniu;

- zmiana wyniku w ankiecie SF-36 VAS w 26. tygodniu;
- zmiana wyniku w ankiecie SF-36 VAS w 52. tygodniu;
- zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 26. tygodniu;
- zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu;

oraz w badaniu CLEAR:

- wczesna remisja;
- odpowiedź na leczenie według BVAS;
- remisja w 12. tygodniu;
- zmiana eGFR w 12. tygodniu.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań przedstawiono w Aneksie 10.

### **3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach (badania CLEAR i ADVOCATE) z populacją określoną w kryteriach włączenia do niniejszej analizy, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy cechowała heterogeniczność pod względem konstrukcji badań, co utrudnia przeprowadzenie metaanaliz i co ogranicza spójność wewnętrzną analizy.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA). (zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz innymi analizami dla leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA). [APD Tavneos]).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest:

- remisja w 26. tygodniu;
- trwała remisja w 52. tygodniu;
- odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu;

Drugorzędowe punkty końcowe stanowią:

- redukcja GTI;
- odsetek pacjentów ze wczesną remisją oraz remisją choroby;
- zmiana od wartości wyjściowych w eGFR;
- wynik w skali wizualno-analogowej SF-36 VAS;
- wynik w skali wizualno-analogowej EQ-5D-5L VAS;
- zdarzenia niepożądane.

Wyżej wymienione punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.



## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia awakopanem w odniesieniu do standardowego postępowania. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Ze względu na heterogeniczność badań i brak możliwości przeprowadzenia metaanaliz, skuteczność leczenia analizowano oddzielnie dla dwóch włączonych do analizy badań: ADVOCATE i CLEAR.

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- remisja w 12.-26. tygodniu;
- trwała remisja w 52. tygodniu;
- wczesna remisja w 4. tygodniu i utrzymana do tygodnia 12;
- odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu;
- zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS);
- zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS);
- zmiana eGFR w 12.-26. tygodniu i 52. tygodniu;
- zmiana wyniku VAS (w ankiecie SF-36v2 i EQ-5D-5L) w 26. i 52. tygodniu;

#### 4.1.1 Remisja

W zakresie odsetka pacjentów osiągających remisję w 12. lub 26. tygodniu (odpowiednio badanie CLEAR i ADVOCATE), nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

**Tab. 9. Liczba pacjentów z remisją w 12. lub 26. tygodniu**

Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADVOCATE	120/166 (72,3%)	115/164 (70,1%)	1,11 (0,69; 1,79)	0,6638	0,02 (-0,08; 0,12)	0,6637	-
CLEAR	7/21 (33,3%)	8/20 (40,0%)	0,75 (0,21; 2,68)	0,6581	-0,07 (-0,36; 0,23)	0,6573	-
Metaanaliza	127/187 (67,9%)	123/184 (66,8%)	1,06 (0,68; 1,66)	0,8010	0,01 (-0,08; 0,11)	0,7848	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

**Rys. 4. Liczba pacjentów z remisją w 12. lub 26. tygodniu - wyniki metaanalizy dla OR.**



**Rys. 5. Liczba pacjentów z remisją w 12. lub 26. tygodniu - wyniki metaanalizy dla RD.**



### 4.1.2 Trwała remisja

W zakresie odsetka pacjentów osiągających trwałą remisję w 52. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących awakopan w porównaniu do grupy pacjentów stosujących prednizon, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

**Tab. 10. Liczba pacjentów z trwałą remisją w 52. tygodniu**

Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
ADVOCATE	109/166 (65,7%)	90/164 (54,9%)	1,57 (1,01; 2,45)	0,0458	0,11 (0,00; 0,21)	0,0440	9,27 (4,70; 347,40)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

### 4.1.3 Wczesna remisja

W zakresie odsetka pacjentów osiągających remisję w 4. tygodniu i utrzymujących ją do 12. tygodnia na podstawie wskaźnika BVAS równego 0 w badaniu CLEAR, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 11.



**Tab. 11. Wczesna remisja w 4. tygodniu i utrzymana do 12. tygodnia**

Badanie	Awakopan bez Prednizonu n/N (%)	Placebo + Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
CLEAR	6/21 (28,6%)	1/20 (5,0%)	7,60 (0,82; 70,16)	0,0737	0,24 (0,02; 0,45)	0,0321	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 4.1.4 Odpowiedź na leczenie według BVAS

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu na podstawie redukcji BVAS o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej i braku pogorszenia w jakimkolwiek układzie narządów w badaniu CLEAR, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 12

**Tab. 12. Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu**

Badanie	Awakopan bez Prednizonu n/N (%)	Placebo + Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
CLEAR	17/21 (81,0%)	14/20 (70,0%)	1,82 (0,43; 7,76)	0,4175	0,11 (-0,15; 0,37)	0,4123	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 4.1.5 Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS)

W zakresie zmiany wyniku wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów w 26. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących awakopan w porównaniu do grupy pacjentów stosujących prednizon. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 13.

**Tab. 13. Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS) w 26. tygodniu**

Badanie	Awakopan			Prednizon			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
ADVOCATE	154	39,7	3,4	153	56,6	3,4	-16,9(-26,32; -7,48)	0,0005

SEM - błąd standardowy (ang. *standard error of measurement*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami;

## 4.1.6 Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS)

W zakresie zmiany wyniku łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów w 26. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących awakopan w porównaniu do grupy pacjentów stosujących prednizon. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 14.

**Tab. 14. Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS) w 26. tygodniu**

Badanie	Awakopan			Prednizon			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
ADVOCATE	154	11,2	3,5	153	23,4	3,5	-12,2 (-21,90; -2,50)	0,0143

SEM - błąd standardowy (ang. standard error of measurement); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami;

## 4.1.7 Zmiana eGFR

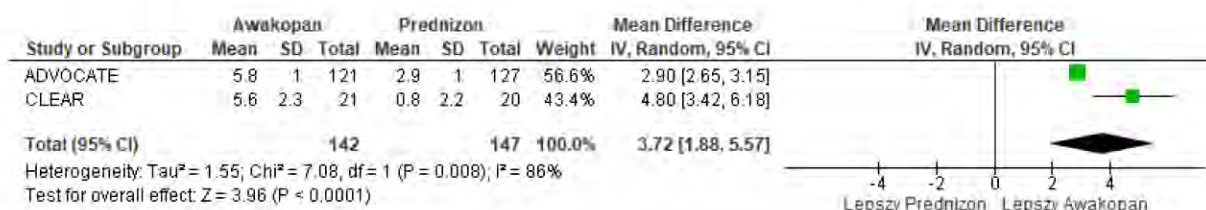
W zakresie zmiany wyniku wskaźnika eGFR w 12. lub 26. tygodniu (odpowiednio badanie CLEAR i ADVOCATE) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących awakopan, w porównaniu do grupy pacjentów stosujących prednizon. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 15.

**Tab. 15. Zmiana eGFR w 12.-26. Tygodniu.**

Badanie	Awakopan			Prednizon			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	WMD (95% CI)	Wartość p
ADVOCATE	121	5,8	1	127	2,9	1	2,90 (2,65; 3,15)	<0,001
CLEAR	21	5,6	2,3	20	0,8	2,2	4,80 (3,42; 6,18)	<0,001
Metaanaliza							3,72 (1,88; 5,57)	<0,001

SEM - błąd standardowy (ang. standard error of measurement); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami;

**Rys. 6. Zmiana eGFR w 12.-26. tygodniu.**



W zakresie zmiany wyniku wskaźnika eGFR w 52. tygodniu odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących awakopan, w porównaniu do grupy pacjentów stosujących prednizon. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 16.



**Tab. 16. Zmiana eGFR w 52. tygodniu**

Badanie	Awakopan			Prednizon			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
ADVOCATE	119	7,3	1	125	4,1	1	3,2 (0,43; 5,97)	0,0245

SEM - błąd standardowy (ang. *standard error of measurement*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami;

## 4.1.8 Zmiana wyniku VAS

W zakresie zmiany wyniku w ankiecie SF-36 VAS pomiędzy wartością początkową a tą uzyskaną w 26. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących awakopan, w porównaniu do grupy pacjentów stosujących prednizon. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 17.

**Tab. 17 Zmiana wyniku VAS.**

Badanie	Punkt końcowy	Awakopan			Prednizon			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
ADVOCATE	VAS SF-36v2 26 tydz.	153	4,45	0,73	147	1,34	0,74	3,11 (1,07; 5,15)	0,0030
	VAS SF-36v2 52 tydz.	147	4,98	0,74	144	2,63	0,75	2,35 (0,28; 4,42)	0,0265
	VAS EQ-5D-5L 26 tydz.	153	9,1	1,4	150	5,5	1,4	3,6 (-0,28; 7,48)	0,0700
	VAS EQ-5D-5L 52 tydz.	149	13,0	1,4	146	7,1	1,4	5,9 (2,02; 9,78)	0,0031

SEM - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami;

## 4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia awakopanem i standardową terapią w oparciu o dane z dwóch zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych: ADVOCATE i CLEAR.

W większości przedstawionych zdarzeń niepożądanych wyniki były nieistotnie statystycznie. Jedynie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów otrzymujących awakopan w porównaniu do grupy leczonej prednizonem. Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTH/NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	ADVOCATE	164/166 (98,8%)	161/164 (98,2%)	1,53 (0,25; 9,27)	0,6448	0,01 (-0,02; 0,03)	0,643	-
	CLEAR	21/22 (95,5%)	21/23 (91,3%)	2,00 (0,17; 23,78)	0,5831	0,04 (-0,10; 0,19)	0,573	-
	Metaanaliza	185/188 (98,4%)	182/187 (97,3%)	1,68 (0,39; 7,20)	0,4866	0,01 (-0,02; 0,03)	0,478	-
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	ADVOCATE	70/166 (42,2%)	74/164 (45,1%)	0,89 (0,57; 1,37)	0,5887	-0,03 (-0,14; 0,08)	0,588	-
	CLEAR	8/22 (36,4%)	4/23 (17,4%)	2,71 (0,68; 10,84)	0,1575	0,19 (-0,06; 0,44)	0,143	-
	Metaanaliza	78/188 (41,4%)	78/187 (41,7%)	1,27 (0,46; 3,53)	0,6481	0,05 (-0,16; 0,26)	0,643	-
Zdarzenie niepożądane zagrażające życiu	ADVOCATE	8/166 (4,8%)	14/164 (8,5%)	0,54 (0,22; 1,33)	0,1814	-0,04 (-0,09; 0,02)	0,175	-
Zgon	ADVOCATE	2/166 (1,2%)	4/164 (2,4%)	0,49 (0,09; 2,70)	0,4110	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,402	-
	CLEAR	0/22 (0,0%)	0/23 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,08; 0,08)	1,000	-
	Metaanaliza	2/188	4/187	-	-	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,429	-
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie związane z zaostreniem zapalenia naczyń	ADVOCATE	17/166 (10,2%)	23/164 (14,0%)	0,70 (0,36; 1,36)	0,2941	-0,04 (-0,11; 0,03)	0,292	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego	ADVOCATE	26/166 (15,7%)	29/164 (17,7%)	0,86 (0,48; 1,54)	0,6226	-0,02 (-0,10; 0,06)	0,622	-
Jakakolwiek infekcja	ADVOCATE	113/166 (68,1%)	124/164 (75,6%)	0,69 (0,42; 1,12)	0,1290	-0,08 (-0,17; 0,02)	0,127	-
Jakakolwiek poważna infekcja	ADVOCATE	22/166 (13,3%)	25/164 (15,2%)	0,85 (0,46; 1,58)	0,6051	-0,02 (-0,10; 0,06)	0,605	-
	ADVOCATE	110/166 (66,3%)	132/164 (80,5%)	0,48 (0,29; 0,79)	0,0038	-0,14 (-0,24; -0,05)	0,003	7,03 NNTB (4,23; 20,77) NNTB

Punkt końcowy	Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTH/NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	CLEAR	11/22 (50,0%)	15/23 (65,2%)	0,53 (0,16; 1,77)	0,3037	-0,15 (-0,44; 0,13)	0,296	-
	Metaanaliza	121/188	147/187	0,48 (0,30; 0,77)	0,0022	-0,14 (-0,23; - 0,05)	0,002	6,98 NNTB (4,30; 18,57) NNTB



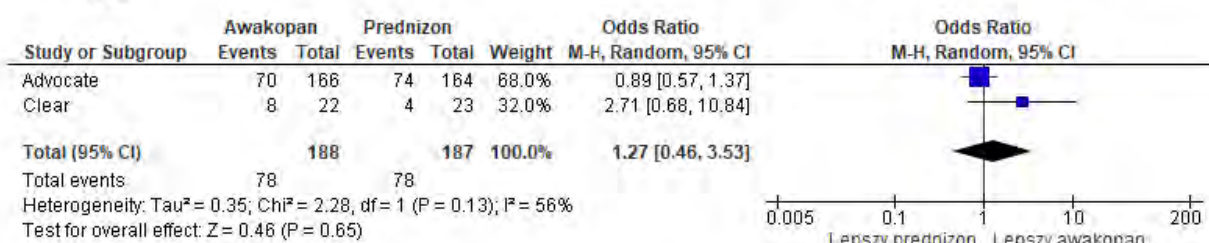
**Rys. 7. Jakikolwiek zdarzenia niepożądane - wynik metaanalizy dla OR.**



**Rys. 8. Jakikolwiek zdarzenia niepożądane - wynik metaanalizy dla RD.**



**Rys. 9. Jakikolwiek poważne zdarzenia niepożądane - wynik metaanalizy dla OR.**



**Rys. 10. Jakikolwiek poważne zdarzenia niepożądane - wynik metaanalizy dla RD.**





**Rys. 11. Zgon - wynik metaanalizy dla OR.**



**Rys. 12. Zgon - wynik metaanalizy dla RD.**



### 4.3 Merkel 2022 (post-hoc badania ADVOCATE)

Porównano grupy otrzymujące awakopan i prednizon pod względem odsetka pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji lub osiągnęli remisję, a następnie mieli nawrót po osiągnięciu remisji, oraz czasu wolnego od nawrotu. W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli remisję, czas wolny od nawrotu obliczono jako liczbę dni od osiągnięcia początkowej remisji do nawrotu. W przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji, czas wolny od nawrotu został przypisany jako jeden dzień (remisja i nawrót w tym samym dniu). Pacjenci, u których nie wystąpił nawrót choroby, byli cenzurowani w momencie ostatniej oceny BVAS. Charakterystyka wyjściowa i czas do osiągnięcia początkowej remisji były podobne w obu grupach, a częstość występowania BVAS 0 w dowolnym momencie badania była mniej więcej taka sama w obu grupach (158 w grupie awakopanu i 157 w grupie prednizonu). W obu badanych punktach końcowych odnotowano wartości istotne statystycznie na korzyść grupy awakopanu.

**Tab. 19. Wyniki z post-hoc Merkel 2022.**

	Awakopan	Prednizon	Wartość p
Pacjenci którzy nie osiągnęli remisji lub którzy mieli nawrót po remisji n (%)	24 (14,5%)	40 (24,4%)	0,011
Współczynnik ryzyka czasu wolnego od nawrotu	HR = 0,57, 95% CI (0,35, 0,96)		0,029

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*)

### 4.4 Strand 2021 (post-hoc badania ADVOCATE)

Jakość życia w kontekście zdrowia oceniano przy użyciu ankiety Short Form-36 Health Survey w wersji 2 (SF-36), ogólnego narzędzia do pomiaru jakości życia w kontekście zdrowia, które sprawdza się w badaniach nad zapaleniem naczyń, w tym AAV i olbrzymiokomórkowym

zapaleniem tętnic, a także kwestionariusza EuroQoL Group 5-Dimensions 5-Levels Questionnaire (EQ-5D-5L). Poprawa w 26. tygodniu w podsumowaniu składowej fizycznej oraz psychicznej jest większa w grupie awakopanu. Wynik komponentu fizycznego jest istotnie statystyczny na korzyść grupy awakopanu w 26. oraz 52. tygodniu.

**Tab. 20. Wyniki komponentu fizycznego oraz psychicznego SF-36 w badaniu ADVOCATE.**

	Wynik komponentu fizycznego			Wynik komponentu psychicznego		
	Awakopan n = 165	Prednizon n = 160	Wartość p	Awakopan n = 165	Prednizon n = 160	Wartość p
Wartości wyjściowe	39,2	40,1	-	42,1	44,2	-
Zmiana tydzień 26.	4,5	1,3	0,002	4,9	3,3	Ns
Wynik tydzień 26.	44,2	42,1	-	49,4	47,1	-
Zmiana tydzień 52.	5,0	2,6	0,018	4,7	6,4	Ns
Wynik tydzień 52.	44,8	43,1	-	50,9	48,8	-

Ns - nieistotna różnica (ang. *not significant*)

Wyniki użyteczności SF-6D i EQ-5D-5L wykazujące poprawę stanu zdrowia zgłaszanego przez pacjentów od wartości początkowej do 26. i 52. tygodnia.

**Tab. 21. Wartości użyteczności w badaniu ADVOCATE.**

	Użyteczności SF-6D		Użyteczności EQ-5D-5L	
	Awakopan n = 165	Prednizon n = 160	Awakopan n = 165	Prednizon n = 160
Wartości wyjściowe	0,675	0,0668	0,752	0,0774
Zmiana tydzień 26.	0,067	0,050	0,023	-0,001
Wynik tydzień 26.	0,742	0,718	0,789	0,781
Zmiana tydzień 52.	0,079	0,066	0,047	-0,004*
Wynik tydzień 52.	0,754	0,734	0,809	0,779

\*p=0,009, Wiek/pleć wartość normatywna SF-6D 0,834

W tygodniu 26. poprawa w domenach funkcji fizycznych, ograniczenia wynikające z problemów fizycznych, zdrowia ogólnego, witalności i ograniczeń wynikających z problemów emocjonalnych, w grupie awakopanu była duża (od 3,1 do 16,8 punktu) i statystycznie istotna w porównaniu z prednizonem. W 52. tygodniu poprawa w domenach funkcji fizycznych i zdrowia ogólnego była istotnie statystyczna na korzyść grupy awakopanu.



Tab. 22. Osiem domen zdrowia kwestionariusza SF-36.

	Funkcjonowanie fizyczne	Ograniczenia wynikające z problemów fizycznych	Ból	Zdrowie ogólne	Witalność	Funkcjonowanie społeczne	Ograniczenia wynikające z problemów emocjonalnych	Zdrowie psychiczne
Wartości wyjściowe awakopan	63,74	46,07	51,40	51,44	44,65	61,14	67,77	67,20
Wartości wyjściowe prednizon	64,10	47,49	52,71	51,11	42,91	59,06	67,08	62,55
Tydzień 26. awakopan	71,93	65,67	67,64	54,71	57,01	77,19	77,22	75,91
Tydzień 26. prednizon	67,90	57,83	63,85	49,59	51,44	73,72	71,28	71,55
Wartość p (26. tyg)	0,022	0,002	ns	<0,002	0,016	ns	0,042	ns
Tydzień 52. awakopan	73,93	65,88	88,84	57,32	59,50	80,62	79,00	78,16
Tydzień 52. prednizon	70,58	62,46	65,40	52,53	55,69	75,95	74,54	75,40
Wartość p (52. tyg)	<0,049	ns	ns	0,002	ns	ns	ns	ns
Normy wiek/pleć	88,20	89,90	82,96	79,38	67,70	97,10	98,91	89,06
Wartości wyjściowe łącznie	63,90	46,80	52,10	51,30	43,80	60,10	67,40	64,80

Ns - nieistotna różnica (ang. *not significant*)

## 4.5 Strand 2023 (post-hoc badania ADVOCATE)

Jakość życia w kontekście zdrowia oceniano przy użyciu ankiety Short Form-36 Health Survey w wersji 2 (SF-36), a także kwestionariusza EuroQoL Group 5-Dimensions 5-Levels Questionnaire (EQ-5D-5L). Poprawa w 26. tygodniu w podsumowaniu składowej fizycznej oraz psychicznej jest większa w grupie awakopanu. Wynik komponentu fizycznego jest istotnie statystyczny na korzyść grupy awakopanu w 26. oraz 52. tygodniu.

**Tab. 23. Wyniki komponentu fizycznego oraz psychicznego SF-36 w badaniu ADVOCATE.**

	Wynik komponentu fizycznego					Wynik komponentu psychicznego				
	Awakopan		Prednizon		Wartość p	Awakopan		Prednizon		Wartość p
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)		n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	
Wartości wyjściowe	165	39,2 (10,3)	160	40,1 (10,5)	-	166	44,2 (12,7)	160	42,1 (13,3)	-
Zmiana tydzień 26.	166	4,4	164	1,3	0,0017	166	4,8	164	3,3	0,16
Wynik tydzień 26.	153	44,2 (10,3)	147	42,1 (10,4)	-	154	49,4 (10,6)	147	47,0 (11,5)	-
Zmiana tydzień 52.	166	5,0	164	2,6	0,018	166	6,4	164	4,7	0,13
Wynik tydzień 52.	147	44,8 (9,7)	144	43,1 (10,8)	-	148	50,9 (9,8)	144	48,8 (10,8)	-

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

W 26. i 52. tygodniu badania we wszystkich ocenianych domenach SF-36 zaobserwowano większe zmiany od wartości wyjściowych w grupie pacjentów otrzymujących awakopan.



Tab. 24. Wyniki domeny SF-36 w 26 i 52 tygodniu.

		Funkcjonowanie fizyczne	Ograniczenia wynikające z problemów fizycznych	Ból	Zdrowie ogólne	Witalność	Funkcjonowanie społeczne	Ograniczenia wynikające z problemów emocjonalnych	Zdrowie psychiczne
Normy wiek/pleć		73,7	75,4	70,0	68,0	59,5	83,9	85,0	77,7
Zmiana od wartości wyjściowej do 26. tygodnia; Średnia (95% CI)	Awakopan n = 166	7,3 (3,8; 10,8)	16,8 (12,5; 21,1)	14,8 (10,5; 19,0)	3,12 (0,4; 5,9)	12,0 (8,6; 15,4)	14,5 (10,6; 18,4)	7,3 (3,09; 11,6)	8,3 (5,7; 10,9)
	Prednizon n = 164	1,9 (- 1,6; 5,4)	7,5 (3,2; 11,8)	9,8 (5,5; 14,1)	-2,9 (-5,7; -0,1)	6,4 (3,0; 9,9)	11,1 (7,1; 15,1)	1,4 (- 2,9; 5,7)	6,8 (4,2; 9,5)
Zmiana od wartości wyjściowej do 52. tygodnia; Średnia (95% CI)	Awakopan n = 166	9,6 (6,0; 13,1)	17,1 (12,8; 21,4)	16,1 (11,8; 20,4)	5,8 (3,1; 8,6)	14,4 (10,9; 17,8)	18,1 (14,1; 22,1)	9,4 (5,1; 13,7)	10,9 (8,3; 13,5)
	Prednizon n = 164	4,8 (1,3; 8,4)	12,3 (7,9; 16,6)	11,9 (7,5; 16,2)	- 0,2 (- 3,0; 2,7)	10,5 (7,0; 14,0)	13,6 (9,5; 17,6)	4,1 (- 0,2; 8,5)	9,7 (7,0; 12,3)

Wyjściowe wyniki użyteczności SF-36 były niskie w porównaniu z dopasowaną pod względem wieku i płci populacją normatywną USA. Pacjenci leczeni awakopaniem zgłaszali liczbowo większe (ale nieistotne statystycznie) średnie zmiany w wynikach SF-36 w 26 tygodniu niż pacjenci leczeni prednizonem, które wzrosły w 52 tygodniu i stały się statystycznie istotne. Średnia poprawa wyniku użyteczności EQ-5D była liczbowo, ale nie statystycznie, wyższa w grupie otrzymującej awakopan w porównaniu z grupą otrzymującą prednizon w 26. tygodniu; średni wynik nadal poprawiał się w 52. tygodniu w grupie otrzymującej awakopan, ale pogorszył się w grupie otrzymującej prednizon, co skutkowało istotną różnicą między grupami. Podobne zależności zaobserwowano w przypadku zmian w skali EQ-5D VAS.

**Tab. 25. Wartości użyteczności oraz EQ-5D-5L VAS w badaniu ADVOCATE.**

	Użyteczności SF-6D					Użyteczności EQ-5D-5L					EQ-5D-5L VAS				
	Awakopan n	Awakopan	Prednizon n	Prednizon	Wartość p	Awakopan n	Awakopan	Prednizon n	Prednizon	Wartość p	Awakopan n	Awakopan	Prednizon n	Prednizon	Wartość p
Zmiana tydzień 26.	151	0,069	146	0,046	0,070	152	0,023	149	-0,001	0,22	153	9,1	150	5,5	0,053
Zmiana tydzień 52.	143	0,090	144	0,062	0,026	149	0,047	145	-0,004	0,0088	149	13,0	146	7,1	0,0015

## 4.6 Cortazar 2023 (post-hoc badania ADVOCATE)

Analiza badania ADVOCATE badająca wyniki w podgrupie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek w momencie włączenia do badania, tj. eGFR  $\leq 20$  ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>. W badaniu ADVOCATE 27 ze 166 pacjentów (16%) w grupie otrzymującej awakopan i 23 ze 164 pacjentów (14%) w grupie otrzymującej prednizon miało wyjściowy eGFR  $\leq 20$  ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>.

Jedenastu z 27 pacjentów (41%) w grupie otrzymującej awakopan miało 2-krotny wzrost eGFR w porównaniu z 3 z 23 pacjentów (13%) w grupie otrzymującej prednizon. Liczbowo, więcej pacjentów w grupie awakopanu miało wzrost eGFR powyżej odpowiednio 20, 30 i 45 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>. eGFR u 1 pacjenta w grupie awakopanu wzrósł do 65 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> w 52. tygodniu (wartość wyjściowa 17 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>). Czterech pacjentów w każdej grupie miało spadek eGFR w stosunku do wartości wyjściowej, w tym 2 z 4 pacjentów w grupie otrzymującej awakopan i żaden z 4 pacjentów w grupie otrzymującej prednizon nie miał nawrotu choroby na początku leczenia. Jeden pacjent w grupie otrzymującej awakopan był dializowany podczas 52-tygodniowego okresu leczenia w porównaniu z 2 pacjentami w grupie otrzymującej prednizon. Były to pojedyncze sesje u 1 pacjenta w każdej z 2 grup i nieznana liczba sesji u drugiego pacjenta w grupie prednizonu. Poziomy UACR poprawiały się szybciej w grupie otrzymującej awakopan w porównaniu z grupą otrzymującą prednizon.

**Tab. 26. Wyniki czynności nerek u pacjentów z eGFR  $\leq 20$  ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> w badaniu ADVOCATE.**

Wyniki	Prednizon (n = 23)	Awakopan (n = 27)	Wartość p
Wyjściowe eGFR (ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> ), średnia (SD)	17,5 (2,04)	17,6 (1,86)	0,846 <sup>a</sup>
LSM zmiana eGFR w 26. tyg., średnia (SEM) <sup>b</sup>	6,1 (2,00)	11,9 (1,85)	0,037 <sup>d</sup>
LSM zmiana eGFR w 52. tyg., średnia (SEM) <sup>c</sup>	7,7 (2,01)	16,1 (1,88)	0,003 <sup>d</sup>
Ostatni <sup>e</sup> eGFR $\geq 2$ -krotność bazowego eGFR, n (%)	3 (13,0%)	11 (40,7%)	0,030 <sup>f</sup>
Ostatni eGFR $> 20$ ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	13 (56,6%)	22 (81,5%)	0,055 <sup>f</sup>
Ostatni eGFR $\geq 30$ ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	7 (30,4%)	13 (48,1%)	0,203 <sup>f</sup>
Ostatni eGFR $\geq 45$ ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	1 (4,3%)	6 (22,2%)	0,069 <sup>f</sup>
Ostatni eGFR $\geq 60$ ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	0 (0%)	1 (3,7%)	Niewytliczalne <sup>f</sup>
Ostatni eGFR niższy niż wartość wyjściowa, n (%)	4 (17,4%)	4 (14,8%)	0,804 <sup>f</sup>
Wymaganie dializy przez okres 52 tygodni <sup>g</sup>	2 (8,7%)	1 (3,7%)	0,459 <sup>f</sup>
Wyjściowy stosunek albuminy do kreatyniny w moczu, średnia geometryczna (zakres) (mg/g)	740 (56-3516)	594 (32-2830)	0,506 <sup>h</sup>
LSM % zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu od wartości początkowej do:			



4. tydzień	+66%	-16%	0,011 <sup>b</sup>
13. tydzień	+20%	-35%	0,024 <sup>b</sup>
26. tydzień	-40%	-55%	0,310 <sup>b</sup>
52. tydzień	-62%	-62%	0,965 <sup>b</sup>

eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); LSM, średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*).

<sup>a</sup>Test t.

<sup>b</sup>Liczba próby w grupach otrzymujących prednizon i awakopan w 26. tygodniu wynosiła odpowiednio 19 i 24.

<sup>c</sup>Wielkość próby w grupach otrzymujących prednizon i awakopan w 52. tygodniu wynosiła odpowiednio 20 i 23.

<sup>d</sup>Wartości P pochodzą z modeli efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów z interakcją grupy leczonej, wizytą i leczeniem po wizycie jako czynnikami i wartością wyjściową jako współzmienną.

<sup>e</sup>Ostatni = ostatni pomiar eGFR podczas 52-tygodniowego okresu leczenia.

<sup>f</sup> $\chi^2$  test.

<sup>g</sup>eden pacjent w każdej grupie miał pojedynczą sesję dializy; Liczba sesji dializ u drugiego pacjenta w grupie prednizonu jest nieznana

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 13 z 27 pacjentów (48,1%) w grupie otrzymującej awakopan (25 zdarzeń) i u 16 z 23 pacjentów (69,6%) w grupie otrzymującej prednizon (45 zdarzeń). Odnotowano 1 zgon z powodu odmy oskrzelowej w grupie otrzymującej awakopan i 1 zgon z powodu ropniaka opłucnej w grupie otrzymującej prednizon. Liczba zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zakażeń była niższa w grupie leczonej awakopanem w porównaniu z grupami leczonymi prednizonem. U jednego pacjenta w każdej grupie leczenia wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane w postaci zwiększenia wyników testów czynności wątroby.

**Tab. 27. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wśród pacjentów z eGFR  $\leq 20$  ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> w badaniu ADVOCATE.**

Zdarzenie niepożądane	Prednizon (n = 23)	Awakopan (n = 27)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)	23 (100%)	27 (100%)
Liczba zdarzeń	405	332
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane <sup>a</sup> , n (%)	16 (69,6%)	13 (48,1%)
Liczba zdarzeń	45	25
Jakakolwiek infekcja, n (%)	21 (91,3%)	21 (77,8%)
Liczba zdarzeń	63	41
Jakakolwiek poważna infekcja, n (%)	7 (30,4%)	6 (22,2%)
Liczba zdarzeń	10	6

<sup>a</sup>Poważne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako każde zdarzenie niepożądane, które spowodowało zgon, było bezpośrednio zagrożające życiu, wymagające lub przedłużające hospitalizację, skutkujące uporczywą lub znaczną niepełnosprawnością lub niezdolnością do pracy, było wadą wrodzoną lub było ważnym zdarzeniem, które mogło zagrozić pacjentowi lub mogło wymagać interwencji, aby zapobiec któremukolwiek z powyższych zdarzeń.

## 5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

Zidentyfikowano poszerzone dane z zakresu bezpieczeństwa terapii lekiem Tavneos<sup>®</sup>, pochodzące z międzynarodowej oraz europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 28.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Tavneos<sup>®</sup> przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

**Tab. 28. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 06.03.2024 r.) [adrreports.eu].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	31
Choroby serca	29
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	1
Choroby ucha i błędnika	15
Choroby endokrynologiczne	4
Choroby oka	25
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	131
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	230
Choroby wątroby i dróg żółciowych	73
Choroby układu odpornościowego	31
Infekcje i choroby pasożytnicze	187
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	146
Odchylenia w parametrach badań	104
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	40
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	53
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Choroby układu nerwowego	85
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0



Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Kwestie związane z produktem	3
Choroby psychiczne	29
Choroby nerek i układu moczowego	76
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Choroby układu rozrodczego i piersi	96
Choroby skóry i tkanki podskórnej	53
Zaburzenia społeczne	3
Procedury chirurgiczne i medyczne	240
Choroby naczyniowe	76
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>790</b>

### 5.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Tavneos®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 29.).

**Tab. 29. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na) [vigiaccess.org].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	31
Choroby serca	43
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	2
Choroby ucha i błędnika	23
Choroby endokrynologiczne	5
Choroby oka	45
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	413
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	634
Choroby wątroby i dróg żółciowych	31
Choroby układu odpornościowego	50
Infekcje i choroby pasożytnicze	307
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	355
Odchylenia w parametrach badań	222
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	73
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	131

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	6
Choroby układu nerwowego	280
Kwestie związane z produktem	5
Choroby psychiczne	78
Choroby nerek i układu moczowego	97
Choroby układu rozrodczego i piersi	7
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	160
Choroby skóry i tkanki podskórnej	175
Zaburzenia społeczne	6
Procedury chirurgiczne i medyczne	366
Choroby naczyniowe	117



## 6 Analiza wyników efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla 6 zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia awakopanu w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej – poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego.

Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 30. Charakterystyka i wyniki badania z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki						Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny	Pacjent	BVAS <sub>0</sub>	BVAS <sub>12</sub>	eGFR <sub>0</sub>	eGFR <sub>12</sub>	AEs	
Gabilan 2021	Retrospektywne badanie dwuosiłkowe	9 pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z obecnością przeciwciał ANCA	Obserwacja trwała przez minimum 12 miesięcy. Schemat indukcji przed podaniem awakopanu polegał na rytuksymabie, następnie rytuksymabie podtrzymującym. Wyniki z włączenia do badania porównano z wynikami po 12 miesiącach leczenia awokopanem.	1	17	0	11	23 <sup>1</sup>	Brak	
				2	12	0	26	49	Brak	
				3	29	0	49	93	Brak	
				4	18	0	34	28	Brak	
				5	23	0	15	11	Zakażenie dróg moczowych	
				6	24	0	30	34	Brak	
				7	12	0	40	50	Brak	
				8	21	1	35	45	Brak	
				9	12	0	26	23	Brak	
								<sup>1</sup> Dializy w 1-6 miesiącu.		

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki						Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny	Pacjent	BVAS <sub>0</sub> <sup>3</sup>	BVAS <sub>6</sub>	GTI <sub>0</sub>	GTI <sub>2</sub>	AEs	
van Leeuwen 2022	Program humanitarnego stosowania leków	8 dorosłych pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń	Wyniki z włączenia do badania porównano z wynikami po 12 miesiącach leczenia awakopanem. Wszyscy pacjenci otrzymywali prednizon jako pomost do rozpoczęcia leczenia awakopanem. Jednocześnie z awakopanem 4 pacjentów otrzymywało leczenie podtrzymujące rytuksymabem, a 1 pacjent otrzymywał terapię indukcyjną rytuksymabem.	1	11	0	5	- 17	Brak	Podsumowując, stosowanie awakopanu w ramach współuczucia pozwoliło na złagodzenie choroby i znaczące zmniejszenie i zaprzestanie stosowania sterydów u trudnych w leczeniu pacjentów z AAV, podczas gdy zaobserwowano poprawę toksyczności związanej ze sterydami.
2	22	0	3	- 8						
3	8	0	1	0						
4	10	0	3	- 10						
5	4	5 <sup>2</sup>	1	0						
6	2	0	3	0						
7	5	0	2	- 8						
8	12	0	3	13 <sup>1</sup>						
				<sup>1</sup> przyrostem masy ciała pomimo poprawy nietolerancji glukozy. <sup>2</sup> zaostrzenie z zajęciem płuc, z powodu zmniejszenia dawki awakopanu ze względu na problemy z dostawą leku. <sup>3</sup> Wartości odczytane z wykresu.  U 5 z 8 pacjentów z zajęciem nerek, szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego wynosił od 32 do 90 ml/min na początku leczenia awakopanem i u 4 pacjentów nieznacznie się poprawił (od +5 do +9 ml/min). Nie odnotowano pogorszenia funkcji nerek u żadnego z pacjentów. Warto również zauważyć, że u pacjenta nr 2, po 4 miesiącach terapii awakopanem, ustąpił długotrwały krwimocz (wynik <18/ml).						

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki			Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny	Klasyfikacja układów i narządów	Zgłoszone poważne zdarzenia niepożądane w terminach preferowanych	Zgłoszone działania niepożądane w terminach preferowanych	
van Leeuwen 2023	Programu wczesnego dostępu (EAP)	30 pacjentów z nowym lub nawracającym, zagrażającym życiu lub narządom zapaleniem naczyń związanym z ANCA, wymagający leczenia indukcyjnego, u których również występowało duże ryzyko powikłań związanych ze steroidami	Bezpieczeństwo awakopanu w ramach EAP odnotowane w globalnej bazie bezpieczeństwa w okresie trzech lat.	<p>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</p> <p>Choroby oczu</p> <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <p>Zakażenia i infestacje</p> <p>Urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe</p> <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</p>	<p>Limfopenia</p> <p>Zwrodnienie płamki żółtej związane z wiekiem Metamorfopsja Obrzęk siatkówki Zmniejszona ostrość wzroku</p> <p>-</p> <p>COVID-19 Zakażenie Klebsiella Bakteriemia gronkowcowa Urosepsa</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>Ostre uszkodzenie nerek Upośledzenie czynności nerek Skrajna niewydolność nerek Niewydolność nerek</p>	<p>-</p> <p>-</p> <p>Lek nieskuteczny Złe samopoczucie</p> <p>-</p> <p>Problem z pominięciem dawki produktu Terapia przerwana</p> <p>Zaburzenia mięśniowe</p> <p>Dysgeuzja</p> <p>-</p>	Nie zaobserwowano żadnego nowego ani podwyższonego sygnału bezpieczeństwa w porównaniu z doświadczeniem z badania klinicznego. Zgodnie z danymi z RCT awakopanu u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA, najczęściej zgłaszanymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia i zaburzenia czynności nerek.



Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki					Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Poważne zdarzenia niepożądane		Poważne zdarzenia niepożądane związane z awakopaniem*	
				Zapalenie gruczołu krokowego					
				Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Wysypka rumieniowa	
				Zabiegi chirurgiczne i medyczne	Terapia przerwana				
				Zaburzenia naczyniowe	Krwotok			Rumień	
				Wszystkie	15			9	
				<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>		<b>Poważne zdarzenia niepożądane związane z awakopaniem*</b>		
					<b>Zdarzenia, n</b>	<b>Pacjenci, n (%)</b>	<b>Zdarzenia, n</b>	<b>Pacjenci, n (%)</b>	
				Infekcje i infestacje (zakażenie Klebsiella, bakteriemia gronkowcowa, urosepsa, COVID 19)	4	2 (6,7)	3	1 (3,3)	
				Zaburzenia nerek i dróg moczowych (Ostre uszkodzenie nerek, schyłkowa niewydolność nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek)	4	3 (10)	1	1 (3,3)	
				Zaburzenia oka	4	1 (3,3)	1	1 (3,3)	

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																									
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																											
				<table border="1"> <tr> <td>(Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, zmniejszona ostrość wzroku, metamorfopsja, siatkówka obrzęk)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (Limfopenia)</td> <td>1</td> <td>1 (3,3)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi (zapalenie gruczołu krokowego)</td> <td>1</td> <td>1 (3,3)</td> <td>1</td> <td>1(3,3)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia naczyniowe (Krwotok)</td> <td>1</td> <td>1 (3,3)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>Wszystkie</b></td> <td><b>15</b></td> <td><b>5 (16,7)</b></td> <td><b>6</b></td> <td><b>2 (6,6)</b></td> </tr> </table>	(Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, zmniejszona ostrość wzroku, metamorfopsja, siatkówka obrzęk)					Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (Limfopenia)	1	1 (3,3)	-	-	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi (zapalenie gruczołu krokowego)	1	1 (3,3)	1	1(3,3)	Zaburzenia naczyniowe (Krwotok)	1	1 (3,3)	-	-	<b>Wszystkie</b>	<b>15</b>	<b>5 (16,7)</b>	<b>6</b>	<b>2 (6,6)</b>	
(Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, zmniejszona ostrość wzroku, metamorfopsja, siatkówka obrzęk)																														
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego (Limfopenia)	1	1 (3,3)	-	-																										
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi (zapalenie gruczołu krokowego)	1	1 (3,3)	1	1(3,3)																										
Zaburzenia naczyniowe (Krwotok)	1	1 (3,3)	-	-																										
<b>Wszystkie</b>	<b>15</b>	<b>5 (16,7)</b>	<b>6</b>	<b>2 (6,6)</b>																										
<p><small>n - liczba; *Związek przyczynowy oceniony jako powiązany lub prawdopodobnie związany przez lekarza prowadzącego.</small></p> <p>U 8 pacjentów (27%), u których zgłoszono 24 zdarzenia, podczas gdy u 22 pacjentów (73%) nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych. Nie zgłoszono żadnych zgonów. Piętnaście zdarzeń u 5 pacjentów (16,7%) uznano za SAE i wymieniono według klasyfikacji układów i narządów.</p> <p>U czterech z sześciu pacjentów, u których czas leczenia awakopanem był krótszy niż 3 miesiące przyczyną przerwania leczenia była limfopenia, schyłkowa niewydolność nerek, niezdolność do połykania i zaburzenia smaku. Tylko zaburzenia smaku zostały ocenione przez lekarza prowadzącego jako prawdopodobnie związane z awakopanem. W przypadku pozostałych dwóch pacjentów bez zgłoszonych działań niepożądanych przyczyna przerwania leczenia jest nieznaną.</p>																														

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki			Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny				
Assmann 2024	Retrospektywne badanie obserwacyjne	30 pacjentów z AAV (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń [GPA] lub mikroskopowe zapalenie naczyń [MPA]), u których histologicznie potwierdzono zaburzenia czynności nerek oraz inne objawy zagrażające funkcji narządów.	Porównanie wyników dla 26 pacjentów wolnych od GC oraz tych na terapii GC w 24 tygodniu stosowania awakopanu	Początkowy BVAS pacjentów z terapią GC	Punkty = 27,7	P=0,010	
				Początkowy BVAS pacjentów bez terapii GC	Punkty =19,7		
				Zależność od hemodializy	OR = 0,13	CI 0,01-1,33	
				Wynik uszkodzenia AAV (według VDI) > 1	N = 7	-	

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski										
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny												
Wood 2024	Retrospektywne badanie obserwacyjne	50 pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA (AAV)	Odpowiedź kliniczną wśród 24 pacjentów po 6 miesiącach zdefiniowano jako BVAS v3.0 $\leq$ 3 oraz dawkę prednizolonu $\leq$ 5 mg/dobę lub równoważną. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji logistycznej w celu zidentyfikowania czynników predykcyjnych odpowiedzi klinicznej.	<table border="1"> <tr> <td>Odpowiedź kliniczna</td> <td>58% (95% CI 37-80)</td> </tr> <tr> <td>BVAS wartość wyjściowa</td> <td>16,32 (7,95)</td> </tr> <tr> <td>BVAS po 6 miesiącach</td> <td>3,17 (3)</td> </tr> <tr> <td>BVAS = 0</td> <td>N = 3</td> </tr> <tr> <td>Przerwanie leczenia</td> <td>N = 10</td> </tr> </table> <p>4 z 11 pacjentów z wyjściowym eGFR &lt; 15 po 6 miesiącach eGFR &gt; 15</p>	Odpowiedź kliniczna	58% (95% CI 37-80)	BVAS wartość wyjściowa	16,32 (7,95)	BVAS po 6 miesiącach	3,17 (3)	BVAS = 0	N = 3	Przerwanie leczenia	N = 10	Stosowanie awakopanu w praktyce tuż po jego dopuszczeniu do obrotu różniło się od badania ADVOCATE: więcej pacjentów miało niski eGFR, leczenie rozpoczynano później, częściej łączono je z innymi lekami immunosupresyjnymi i stosowano różne protokoły GC. Rzadziej obserwowano całkowitą remisję, ale niekompletna remisja nie wydawała się prowadzić do przepisywania przez klinicystów dodatkowej immunosupresji lub zgonów z powodu zapalenia naczyń w okresie obserwacji
Odpowiedź kliniczna	58% (95% CI 37-80)														
BVAS wartość wyjściowa	16,32 (7,95)														
BVAS po 6 miesiącach	3,17 (3)														
BVAS = 0	N = 3														
Przerwanie leczenia	N = 10														



Zonozi 2024	Wieloośrodkowa retrospektywna analiza	92 pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym AAV	Główną miarą wyników była remisja kliniczna po 26 i 52 tygodniach. Remisja kliniczna w 26. i 52. tygodniu została zdefiniowana przez lekarza prowadzącego jako brak oznak lub objawów aktywności zapalenia naczyń i dawka prednizonu ≤5 mg/d.	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Wyniki pierwszorzędowe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja kliniczna w 26. tygodniu</td> <td>61/68 (90%)</td> </tr> <tr> <td>Remisja kliniczna w 52. tygodniu</td> <td>32/38 (84%)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Wyniki drugorzędowe</th> </tr> <tr> <td>Zmiana eGFR (od wartości początkowej do 26. tygodnia (n = 48))</td> <td>+12,2 (25,4)</td> </tr> <tr> <td>Zmiana eGFR (od początku do 52. tygodnia) (n = 22)</td> <td>+19,8 (23,1)</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania krwiomoczu, tydz.</td> <td>14,4 (9,1-20,6)</td> </tr> <tr> <td>Ustąpienie krwiomoczu</td> <td>42 (68%)</td> </tr> <tr> <td>Białkomocz w 26. tygodniu, mg/g Cr</td> <td>454 (154-1163)</td> </tr> <tr> <td>Białkomocz w 52. tygodniu, mg/g Cr</td> <td>290 (143-742)</td> </tr> <tr> <td>Białkomocz, najniższy poziom, mg/g Cr</td> <td>397 (150-896)</td> </tr> <tr> <td>Czas do osiągnięcia najniższego poziomu białkomoczu, tydz.</td> <td>15,4 (8,6-29,2)</td> </tr> <tr> <td>Nawrót kliniczny</td> <td>3 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Zakażenia wymagające hospitalizacji</td> <td>12 (13%)</td> </tr> <tr> <td>Uzależnienie od dializy</td> <td>6 (9%)</td> </tr> <tr> <td>Śmierć</td> <td>4 (4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Awakopan został przerwany u 33% (n = 30) pacjentów, przy czym 13% (n = 12) po zakończeniu 52-tygodniowego leczenia, a 20% (n = 18) przerwało leczenie przed upływem 52 tygodni z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęstsze powody przerwania leczenia obejmowały zapalenie wątroby i dróg żółciowych (n = 4, 2 pacjentów z normą poniżej 3 i 2 pacjentów z normą powyżej 3 (w zakresie 200-500)) oraz działania niepożądane związane z układem pokarmowym (n = 3). Inne zgłoszone zdarzenia, które doprowadziły do przerwania leczenia, obejmowały pogorszenie czynności nerek, pogorszenie białkomoczu, konieczność zwiększenia dawki prednizonu z powodu trwającej choroby zatok, COVID19, martwicę opuszek palców, ból w klatce piersiowej, duszność, neuropatię, nową diagnozę nowotworu złośliwego, świąd i obciążenie kosztami finansowymi.</p>	Wyniki pierwszorzędowe		Remisja kliniczna w 26. tygodniu	61/68 (90%)	Remisja kliniczna w 52. tygodniu	32/38 (84%)	Wyniki drugorzędowe		Zmiana eGFR (od wartości początkowej do 26. tygodnia (n = 48))	+12,2 (25,4)	Zmiana eGFR (od początku do 52. tygodnia) (n = 22)	+19,8 (23,1)	Czas trwania krwiomoczu, tydz.	14,4 (9,1-20,6)	Ustąpienie krwiomoczu	42 (68%)	Białkomocz w 26. tygodniu, mg/g Cr	454 (154-1163)	Białkomocz w 52. tygodniu, mg/g Cr	290 (143-742)	Białkomocz, najniższy poziom, mg/g Cr	397 (150-896)	Czas do osiągnięcia najniższego poziomu białkomoczu, tydz.	15,4 (8,6-29,2)	Nawrót kliniczny	3 (3%)	Zakażenia wymagające hospitalizacji	12 (13%)	Uzależnienie od dializy	6 (9%)	Śmierć	4 (4%)	Wyniki tego dużego retrospektywnego, wieloośrodkowego badania po wprowadzeniu do obrotu awakopanu stosowanego w AAV wskazują na kilka kluczowych ustaleń. Zaobserwowano wysokie wskaźniki remisji w rzeczywistych warunkach klinicznych, co potwierdza skuteczność leku. Dodatkowo, stosowano go u pacjentów, którzy byli wykluczeni z badania ADVOCATE, w tym u osób z zaawansowaną chorobą nerek, na terapii nerkozastępczej oraz u tych, którzy otrzymali PLEX. Badanie wykazało również dużą zmienność w stosowaniu steroidów w połączeniu z awakopaniem, co odróżnia je od protokołu badania ADVOCATE. Zauważono także istotne opóźnienia w rozpoczynaniu terapii awakopaniem, jednak ogólny profil bezpieczeństwa leku
Wyniki pierwszorzędowe																																					
Remisja kliniczna w 26. tygodniu	61/68 (90%)																																				
Remisja kliniczna w 52. tygodniu	32/38 (84%)																																				
Wyniki drugorzędowe																																					
Zmiana eGFR (od wartości początkowej do 26. tygodnia (n = 48))	+12,2 (25,4)																																				
Zmiana eGFR (od początku do 52. tygodnia) (n = 22)	+19,8 (23,1)																																				
Czas trwania krwiomoczu, tydz.	14,4 (9,1-20,6)																																				
Ustąpienie krwiomoczu	42 (68%)																																				
Białkomocz w 26. tygodniu, mg/g Cr	454 (154-1163)																																				
Białkomocz w 52. tygodniu, mg/g Cr	290 (143-742)																																				
Białkomocz, najniższy poziom, mg/g Cr	397 (150-896)																																				
Czas do osiągnięcia najniższego poziomu białkomoczu, tydz.	15,4 (8,6-29,2)																																				
Nawrót kliniczny	3 (3%)																																				
Zakażenia wymagające hospitalizacji	12 (13%)																																				
Uzależnienie od dializy	6 (9%)																																				
Śmierć	4 (4%)																																				

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
					oceniono jako akceptowalny.

## 7 Dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania Awakopanu Tavneos®) w leczeniu ciężkiej lub uogólnionej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) w porównaniu do standardowej opieki.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na heterogeniczność badań, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 04.03.2024r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa awakopanu:




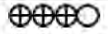
- 2 kontrolowane randomizowane próby kliniczne;
- 3 opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych.

Analiza ryzyka błędu systematycznego wykazała niskie ryzyko ogólnego wystąpienia błędu dla każdego punktu końcowego.

**Tab. 31. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne katagoryczne.**

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Względna różnica OR (95% CI)	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
			Ryzyko w grupie kontrolnej	Różnica ryzyka	
Remisja 12.-26. tygodniu	398 (2 RCT) 12-26. tyg.	1,06 (0,68; 1,66)	668/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 13 remisji więcej w przy zastosowaniu awakopanu na 1000 leczonych (od 80 mniej do 106 więcej)	⊕⊕⊕⊖ Umiarkowana (z powodu braku precyzji)
Trwała remisja	330 (1 RCT) 52 tyg.	1,57 (1,01; 2,45)	549/1000	Istotnie częściej osiągnęto trwałą remisję przy zastosowaniu awakopanu: 11 trwałych remisji więcej na 1000 leczonych (od 3 mniej do 213 więcej)	⊕⊕⊕⊖ Umiarkowana (z powodu braku precyzji)



Wczesna remisja	41 (1 RCT) 4-12. tyg.	7,60 (0,82; 70,16)	50/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 236 wczesnych remisji więcej przy zastosowaniu awakopanu na 1000 leczonych (od 20 mniej do 451 więcej)	 Niska (z powodu braku precyzji)
Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu	41 (1 RCT) 12 tyg.	1,82 (0,43; 7,76)	700/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 109 przypadków ze zmniejszoną aktywnością choroby przy zastosowaniu awakopanu (od -152 mniej do 371 więcej)	 Niska (z powodu braku precyzji; ze względu na ryzyko stronniczości)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	367 (2 RCT)	1,68 (0,39; 7,20);	973/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 7 przypadków mniej z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu awakopanu (od -19 mniej do 33 więcej)	 Umiarkowana (z powodu braku precyzji)
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	156 (2 RCT)	1,27 (0,46; 3,53);	417/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 49 przypadków mniej z jakimikolwiek poważnymi zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu awakopanu (od -16 mniej do 26 więcej)	 Umiarkowana (z powodu braku precyzji)

**Tab. 32. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe.**

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		Wynik w grupie kontrolnej	Różnica wyniku MD/WMD (95%CI)	
Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS) w 26. tygodniu	307 (1 RCT) 26 tyg.	56,6 punktów w skali GTI-CWS	Istotna statystycznie redukcja toksyczności przy zastosowaniu awakopanu: -16,9 (-26,32; -7,48) punktów w skali GTI-CWS	 Umiarkowana (z powodu braku precyzji)

Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS) w 26. tygodniu	307 (1 RCT) 26 tyg.	23,4	Istotna statystycznie redukcja toksyczności przy zastosowaniu awakopanu: -12,2 (-21,90; -2,50) punktów w skali GTI-AIS	⊕⊕⊕⊕ Umiarkowana (z powodu braku precyzji)
Zmiana eGFR	289 (1 RCT) 52 tyg.	4,1 ml/min	Istotna statystycznie zmiana wskaźnika eGFR przy zastosowaniu awakopanu: 3,2 (0,43; 5,97) ml/min	⊕⊕⊕⊕ Umiarkowana (z powodu braku precyzji)
Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu	295 (1 RCT) 52 tyg.	7,1 punktów	Istotna statystycznie zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L przy zastosowaniu awakopanu: 5,9 (2,02; 9,78) punktów	⊕⊕⊕⊕ Umiarkowana (z powodu braku precyzji)

## 7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

### 7.2.1 Ograniczenia analizy

Ze względu na heterogeniczność badań włączonych do analizy, przeprowadzono metaanalizy jedynie dla dwóch punktów końcowych, które różnią się okresem ich raportowania. Remisja w badaniu ADVOCATE była raportowana w 26. tygodniu, natomiast w badaniu CLEAR w 12. tygodniu. W przypadku punktu końcowego na temat zakresu zmiany wyniku wskaźnika eGFR zachodzi analogiczna sytuacja. Pozostałe dane dla poszczególnych badań przedstawiono w osobnych podrozdziałach. Heterogeniczność badań wynikała z ich konstrukcji. Badanie ADVOCATE było randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo. Pacjentów przydzielono w stosunku 1: 1 do otrzymywania doustnego awakopanu w dawce 30 mg dwa razy na dobę lub doustnego prednizonu według schematu zmniejszania. Pierwszym pierwszorzędowym punktem końcowym była remisja, zdefiniowana jako 0 w skali Birmingham Vasculitis Activity Score w 26. tygodniu i brak stosowania glikokortykosteroidów w ciągu poprzednich 4 tygodni. Drugim pierwotnym punktem końcowym była trwała remisja, zdefiniowana jako remisja w 26 i 52 tygodniu.

Badanie CLEAR było randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo. Pacjenci byli przydzieleni do jeden z trzech grup: placebo i prednizon, zaczynając od dawki 60 mg na dobę (grupa kontrolna), awakopan (30 mg, dwa razy na dobę) i zmniejszona dawka prednizonu (20 mg na dobę) lub awakopan (30 mg, dwa razy dziennie) bez prednizonu. Pierwszorzędowym punktem skuteczności był odsetek pacjentów, u których osiągnięto zmniejszenie o 50% wartości wskaźnika Birmingham Vasculitis Activity Score do 12. tygodnia i brak pogorszenia w jakimkolwiek układzie narządów.

### 7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

W badaniu ADVOCATE występują ograniczenia związane z niesprecyzowanymi wynikami poszczególnych punktów końcowych. Drugorzędowe punkty końcowe na temat indeksów toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS i GTI-AIS) nie mają wartości wyjściowych, do których porównywane są wyniki z 26 tygodnia. Kolejny punkt skuteczności, zmiany eGFR jest raportowany tylko dla subpopulacji pacjentów z chorobami nerek.

W badaniu CLEAR ograniczenia wynikają z mało licznych grup. Całe badanie włączało wyłącznie 67 pacjentów, 23 w grupie kontrolnej i po 22 w grupie awakopan i prednizon oraz



awakopan bez prednioznu. Taka ilość badanych zmniejsza wiarygodność oraz moc statystyczną. Natomiast punkty końcowe jakości życia związanego ze zdrowiem były raportowane w jeszcze zmniejszonej populacji niż wyjściowo, dlatego nie zostały uwzględnione w analizie skuteczności. Kolejne ograniczenia związane są z punktami końcowymi. Odpowiedź nerek oceniano w subpopulacji pacjentów z krwiomoczem i albuminurią na początku badania. Zmiany UACR, liczby czerwonych krwinek w moczu, MCP-1 w moczu do kreatyniny oraz białka C-reaktywnego przedstawione są za pomocą wyników, których nie można zanalizować statystycznie.

W fazie podtrzymania metotreksat stosowany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami uznawany jest za komparatora dla naszej interwencji. W badaniu ADVOCATE jedynie znikoma ilość pacjentów stosowała metotreksat w przypadku pogorszenia lub nawrotu choroby. W badaniu ADVOCATE pacjenci stosujący cyklofosfamid w fazie podtrzymania stosowali azatioprynę. Według danych z publikacji Pagnoux 2008 azotipopyryna i metotreksat mają porównywalną skuteczność.

## 7.3 Wyniki innych analiz

**Tab. 33. Opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych.**

Opracowanie	Wyniki i wnioski
Schirmer 2023	<p><b>Włączone badania</b> Dotyczące awakopanu: CLEAR, CLASSIC, ADVOCATE</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b> W badaniu II fazy CLEAR pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (odpowiedź w 12. tygodniu) osiągnięto w 70% w ramieniu kontrolnym, 86,4% w ramieniu awakopanu w skojarzeniu z GC w zmniejszonej dawce i 81,0% w grupie awakopanu w skojarzeniu z placebo (porównanie obu ramion awakopanu ze standardowym GC). Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu ramionach badania. W badaniu III fazy awakopan spełnił kryterium równoważności dla remisji w 26. tygodniu i kryterium wyższości dla remisji w 52. tygodniu. Różnica w zakresie utrzymującej się remisji w 52. tygodniu pomiędzy pacjentami randomizowanymi do grupy GC lub awakopanu była niewielka, jeśli do indukcji remisji stosowano CYC (CYC+GC : 52,6%, CYC+awakopan: 55,9%), ale wyraźny u pacjentów, którzy otrzymali RTX w leczeniu indukcyjnym (RTX+GC: 56,1%, RTX+awakopan: 71,0%). Jednakże w tym badaniu pacjenci leczeni indukcją RTX nie otrzymywali leczenia podtrzymującego, a GC podawano przez krótszy okres niż awakopan. Niższa ekspozycja na GC w grupie awakopanu przełożyła się na mniejszą toksyczność związaną z GC. Przywrócenie czynności nerek wydawało się większe w grupie leczonej awakopaniem (średni eGFR 7,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) w porównaniu z grupą GC (średni eGFR 4,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), średnia różnica między grupami 3,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI 0,3 do 6,1). Było to wyraźne w podgrupie pacjentów z gorszą funkcją nerek (GFR &lt;30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), średnia różnica 5,6ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI 1,7 do 9,5).</p>
Watanabe 2022	<p><b>Włączone badania</b> dotyczące awakopanu: ADVOCATE</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b> W porównaniu z glikokortykosteroidami w dużych dawkach awakopan powodował niewielką lub żadną różnicę w remisji po 6 miesiącach (RR 1,03, 95% CI 0,90 do 1,18; dowody o wysokiej pewności), ale poprawiał remisję po 12 miesiącach (RR 1,20, 95% CI 1,00 do 1,43; dowody o wysokiej pewności). Awakopan również powodował niewielką lub żadną różnicę w ryzyku poważnych zdarzeń niepożądanych (RR 0,93, 95% CI 0,73 do 1,19; dowody o wysokiej pewności). Awakopan powodował niewielką lub żadną różnicę w ryzyku zgonu po 6 miesiącach i poważnej infekcji po 12 miesiącach (RR 0,49, 95% CI odpowiednio 0,09 do 2,66 i 0,87, 0,51 do 1,48; dowody o umiarkowanej pewności) w porównaniu z glikokortykosteroidami w dużych dawkach. Jednak awakopan poprawił szacowany GFR po 12 miesiącach (MD 3,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95% przedział ufności 2,95 do 3,45; dowody o wysokiej pewności). Dodatkowo awakopan zmniejszał ryzyko nawrotu po 12 miesiącach (RR 0,48, 95% CI 0,28 do 0,84; dowody o wysokiej pewności) i poprawiał QoL (wynik EQ-5D) (MD 5,9, 95% CI 5,58 do 6,22; dowody o wysokiej pewności).</p>
Walters 2020	<p><b>Włączone badania</b> dotyczące awakopanu: CLEAR</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b></p>



	<p>Odnotowano wyższy średni eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) po trzech miesiącach z awakopaniem, ale nie stwierdzono różnic między tymi dwoma sposobami leczenia w odniesieniu do remisji i nawrotu. W grupie awakopanu wystąpiło więcej poważniejszych zdarzeń niepożądanych (awakopan: 8/22; prednizolon: 4/23). Obecnie nie jest jasne, w jaki sposób inhibitor dopełniacza może pasować do strategii leczenia zapalenia naczyń ani jakie mogą być koszty i korzyści takiego leczenia</p>
--	--

## 7.4 Siła dowodów

Przeгляд systematyczny badań dotyczących zastosowania awakopanu w leczeniu ciężkiej lub uogólnionej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) wskazuje na umiarkowanie wysoką siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 2 badania randomizowane dotyczące porównania awakopanu ze standardową opieką. Nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz wyżej wymienionych badań ze względu na różnice w ich projektach i charakterystykach, co obniża w pewnym stopniu jakość dowodów. Zidentyfikowano ponadto 2 opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych.

W analizie zastosowano liczne punkty końcowe z zakresu efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa i tolerancji terapii. Wszystkie z tych punktów końcowych są ściśle związane z analizowaną jednostką chorobową i stanowią preferowane miary oceny skuteczności terapii w tym wskazaniu.

Włączone do analizy badania zostały ocenione wg skali RoB2 Cochrane jako prace o niskim ryzyku błędu systematycznego.


Ze względu na wspomniane ograniczenia siłę dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 34. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile).

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Remisja 12.-26. tygodniu									
2 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Niewielkie (-1)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 1,06 (0,68; 1,66); p=0,8010 RD (95% CI) 1,29 (-7,98; 10,56) p=0,7848	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕○ (umiarkowana)
Trwała remisja w 52. tygodniu									
1 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Niewielkie (-1)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 1,57 (1,01; 2,45) p=0,0458 RD (95% CI) 10,78 (0,29; 21,28) p=0,0440 NNTB (95% CI) 9,27 (4,70; 347,40)	Krytyczna (8)	⊕⊕⊕○ (umiarkowana)
Wczesna remisja									
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak (0)	Niewielkie (-1)	Niewielkie (-1)	Brak (0)	OR (95% CI) 7,60 (0,82; 70,16); p=0,0737 RD (95% CI) 23,57 (2,02; 45,13) p=0,0321	Krytyczna (7)	⊕⊕○○ (niska)
Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12 tygodniu									
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak (0)	Istotne (-2)	Niewielkie (-1)	Brak (0)	OR (95% CI) 1,82 (0,43; 7,76) p=0,4175 RD (95% CI) 10,95 (-15,23; 37,13) p=0,4123	Istotna (6)	⊕○○○ (bardzo niska)
Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS) w 26. tygodniu									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak (0)	Brak (0)	Niewielkie (-1)	Brak (0)	Brak (0)	MD (95% CI) -16,9(-26,32; -7,48) p=0,0005	Istotna (6)	⊕⊕⊕○ (umiarkowana)
Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS) w 26. tygodniu									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak (0)	Brak (0)	Niewielkie (-1)	Brak (0)	Brak (0)	MD (95% CI) -12,2 (-21,90; -2,50) p=0,0143	Istotna (6)	⊕⊕⊕○ (umiarkowana)
Zmiana eGFR w 52. tygodniu									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak (0)	Brak (0)	Niewielkie (-1)	Brak (0)	Brak (0)	MD (95% CI) 3,2 (0,43; 5,97) p=0,0245	Istotna (6)	⊕⊕⊕○ (umiarkowana)
Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak (0)	Brak (0)	Niewielkie (-1)	Brak (0)	Brak (0)	MD (95% CI) 5,9 (2,02; 9,78) p=0,0031	Istotna (6)	⊕⊕⊕○ (umiarkowana)
Bezpieczeństwo leczenia									
Jakikolwiek zdarzenie niepożądane									
2 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Niewielkie (-1)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 1,68 (0,39; 7,20); p= 0,487 RD (95% CI) 0,01 (-0,02; 0,03); p=0,478	Istotna (6)	⊕⊕⊕○ (umiarkowana)



Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane									
2 (RCT)	Brak (0)	Brak (0)	Brak (0)	Niewielkie (-1)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 1,27 (0,46; 3,53); p=0,648 RD (95% CI) 0,05 (-0,16; 0,26); p=0,643	Krytyczna (8)	 (umiarkowana)

## 8 Wnioski

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania awakopanu w skojarzeniu ze standardowym leczeniem w leczeniu pacjentów z ciężką lub uogólnioną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA).

W wyniku przeszukiwania baz danych włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 2 prace pełnotekstowe z wynikami punktów końcowych, dotyczących badań ADVOCATE i CLEAR oraz 3 opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (Schirmer 2023; Watanabe 2022; Walters 2020).

Wyniki końcowej analizy badania CLEAR nie wykazały istotnie statystycznie zmian w leczeniu interwencją, a komparatorem. Natomiast badanie ADVOCATE wykazało istotnie statystycznie zmiany na korzyść grupy awakopanu, w porównaniu do grupy z prednizonem, dla trwałej remisji w 52. tygodniu, zmiany indeksu toksyczności 26. tygodniu, zmiany eGFR w 26. i 52. tygodniu oraz w ankiecie SF-36 VAS w 26. i 52. tygodniu i EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu.

## Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

### Identyfikacja opracowań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 04.03.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis [MeSH Terms]	12 677
#2	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis [Text Word]	3 265
#3	Pauci Immune Vasculiti* [Text Word]	49
#4	ANCA Associated Vasculiti* [Text Word]	3 980
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	14 291
#6	Granulomatosis with Polyangiitis [MeSH Terms]	8 010
#7	Granulomatosis with Polyangiiti* [Text Word]	9 844
#8	Wegener* Granulomatosis [Text Word]	692
#9	#6 OR #7 OR #8	10 062
#10	Microscopic Polyangiitis [MeSH Terms]	793
#11	Microscopic Polyangiiti* [Text Word]	2 343
#12	#10 OR #11	2 343
#13	Avacopan [Text Word]	144
#14	CCX168 [Text Word]	17
#15	#13 OR #14	149
#16	#5 OR #9 OR #12	16 101
#17	#15 AND #16	112

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 04.03.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees	274
#2	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis	165
#3	Pauci Immune Vasculitis	15
#4	Pauci-Immune Vasculitides	2
#5	ANCA Associated Vasculitis	561



Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	ANCA Associated Vasculitides	93
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	684
#8	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees	118
#9	Granulomatosis with Polyangiitis	344
#10	Wegener Granulomatosis	283
#11	#8 OR #9 OR #10	432
#12	MeSH descriptor: [Microscopic Polyangiitis] explode all trees	55
#13	Microscopic Polyangiitis	232
#14	#12 OR #13	232
#15	Avacopan	53
#16	CCX168	32
#17	#15 OR #16	73
#18	#7 OR #11 OR #14	844
#19	#17 AND #18	60

**Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Embase, 04.03.2024 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'anca associated vasculitis'/exp OR 'anca associated vasculitis'	29 961
#2	'wegener granulomatosis'	16 268
#3	'microscopic polyangiitis'	5 242
#4	'avacopan'	458
#5	#1 OR #2 OR #3	30 348
#6	#4 AND #5	316

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniziej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

### Badania pierwotne

**Tab. 38. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.**

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
ADVOCATE	Jayne 2021	Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group, Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis, N Engl J Med, 2021 Feb 18;384(7):599-609.	Bezpieczeństwo i skuteczność
ADVOCATE	Merkel 2022	Merkel, P., Yue, H., DeGoma, E., Bekker, P., & Jayne, D. (2022). Effect of avacopan on relapse rates and relapse-free time in patients with ANCA-associated vasculitis, results of the phase 3 ADVOCATE study (CN-02460273). 81, 120.	Skuteczność
ADVOCATE	Strand 2021	Strand, V., Bekker, P., Yue, H., Jayne, D., & Merkel, P. (2021). The effect of treatment with the complement C5A receptor inhibitor avacopan on health-related quality of life in ANCA-associated vasculitis (CN-02372516). 73 (SUPPL 9), 1990-1992.	Jakość życia
ADVOCATE	Strand 2023	Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA; ADVOCATE Study Group. The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. Lancet Rheumatol. 2023 Aug;5(8):e451-e460.	Jakość życia
ADVOCATE	Cortazar 2023	Cortazar F.B., Niles J.L., Jayne D.R.W., Merkel P.A., Yue H., Schall T.J., Bekker P., Peh C.A., Chakera A., Cooper B., Kurtkoti J., Langguth D., Levidiotis V., Luxton G., Mount P., Mudge D., Noble E., Phoon R., Ranganathan D., Wasko M.C. (2023). Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. Kidney International Reports, 8(4), 860-870.	Bezpieczeństwo i skuteczność
ADVOCATE	Merkel 2020	Merkel PA, Jayne DR, Wang C, Hillson J, Bekker P, Evaluation of the Safety and Efficacy of Avacopan, a C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Treated Concomitantly With Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial, JMIR Res Protoc, 2020 Apr 7;9(4):e16664.	Protokół badania
CLEAR	Jayne 2017	Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesař V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P; CLEAR Study Group, Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis, J Am Soc Nephrol, 2017 Sep;28(9):2756-2767.	Bezpieczeństwo i skuteczność

### Badania efektywności praktycznej

**Tab. 39. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.**

Kod badania	Publikacja
Gabilan 2021	Gabilan C. Pfirmann P. Ribes D. Rigother C. Chauveau D. Casemayou A. Huart A. Schanstra J. Colombat M. Faguer S. Belliere J. Avacopan as First-Line Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Steroid-Sparing Option, Kidney Int Rep, 2022 Jan 30;7(5):1115-1118.



van Leeuwen 2022	Jolijn R. van Leeuwen , Obbo W. Bredewold , Laura S. van Dam , Stella L. Werkman , Jacqueline T. Jonker , Miranda Geelhoed , Antonius P.M. Langeveld , Hilde H.F. Remmelts , Maud M. van den Broecke , Argho Ray , Ton J. Rabelink and Y.K. Onno Teng, Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, <i>Kidney International Reports</i> 2022 7:3 (624-628).
van Leeuwen 2023	van Leeuwen JR, Popov T, Obergfell A, Rabelink TJ, Teng YKO. Preliminary Assessment of Safety and Tolerability of Avacopan During the Early Access Program for ANCA-Associated Vasculitis. <i>Biologics</i> . 2023 Jan 25;17:11-14.
Assmann 2024	Assmann G., El-Baraa A., Peter K., Ryszard T., Joerg R., Schmidt M., & Lamprecht P. (2024). Avacopan in ANCA-associated vasculitis received intensified induction therapy with cyclophosphamide plus rituximab - retrospective observation two-centre study of 30 patients. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 83(Supplement 1), 1962.
Wood 2024	Wood S., Khan F.A., Aslam A., Mahmood F., Aung Din B.N.R., Tran G., Reddy H., Sultan S., Bissell L.A., Freeston J., Barr A., Ford H., Morgan A.W., Vítal E.M., Dunn E., Dass S., Bansal T., Heaney J., & MD Yusuf M.Y. (2024). Real world use and outcomes of avacopan for ANCA-associated vasculitis differ from clinical trials: a multicentre UK cohort study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 83(Supplement 1), 382-383.
Zonozi 2024	Zonozi R., Aqeel F., Le D., Cortazar F.B., Thaker J., Zabala Ramirez M.J., Sattui Cortes S.E., Attieh R.M., Chung M., Bulbin D.H., Shaikh A., Guaman K., Ford J., Diffie C., Gewurz-Singer O., Sauvage G., Jeyabalan A., Geara A., Ayoub I., Geetha D. (2024). Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. <i>Kidney International Reports</i> , 9(6), 1783-1791.

## Opracowania wtórne

**Tab. 40. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.**

Kod badania	Publikacja
Schirmer 2023	Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Luqmani RA, Tomasson G. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1-treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. <i>RMD Open</i> . 2023 Jul;9(3):e003082.
Watanabe 2022	Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M, Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis, <i>Mod Rheumatol</i> , 2022 Sep 16:roac114.
Walters 2020	Walters, Willis, Cooper, Craig, Interventions for renal vasculitis in adults, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>



## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

### Badania pierwotne

Tab. 41. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
ADVOCATE	Harigai 2022	Harigai M, Kaname S, Tamura N, Dobashi H, Kubono S, Yoshida T, Efficacy and Safety of Avacopan in Japanese Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Subanalysis of a Randomized Phase 3 Study, Mod Rheumatol, 2022 Apr 28;roac037.	Post-hoc - subpopulacja japońska badania ADVOCATE
ADVOCATE	Jayne 2023	D Jayne, P Merkel, F Cortazar, J Niles, P Bekker. Recovery of Renal Function among ANCA-Associated Vasculitis Patients with Baseline eGFR $\leq 20$ in the Avacopan ADVOCATE Trial. Arthritis & rheumatology, 2022, 74, 1056-1057	Post-hoc.
ADVOCATE	Patel 2023	Patel NJ, Jayne DRW, Merkel PA, Bekker P, Zhang Y, Yue H, Stone JH. Glucocorticoid Toxicity Index scores by domain in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with avacopan versus standard prednisone taper: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. The lancet rheumatology, 2023, 5(3), e130-e138	Post-hoc.
ADVOCATE	De Gomma 2023	De Gomma E, Merkel P, George M, Rhee R, Kronbichler A, Jayne D, Yue H, Bekker P. Glucocorticoid Use and Related Adverse Events in ADVOCATE Trial of Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. Arthritis & rheumatology, 2022, 74, 2144-2146.	Abstrakt konferencyjny.
ADVOCATE	Geetha 2023	Geetha D, Dua A, Yue H, Springer J, Salvarani C, Jayne D, Merkel P; ADVOCATE Study Group. Efficacy and safety of avacopan in patients with ANCA-associated vasculitis receiving rituximab in a randomised trial. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 11;83(2):223-232.	Post-hoc- populacja przyjmująca rytuksymab.
ADVOCATE	Geetha 2023b	Duvuru Geetha, Frank Cortazar, Alexandre Karras, Annette Bruchfeld, Huibin Yue, Peter Merkel, David Jayne, CHANGE IN ALBUMINURIA IN PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS TREATED WITH AVACOPAN. Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 38, Issue Supplement_1, June 2023.	Post-hoc- pacjenci z chorobą nerek i wyjściowym stosunkiem albumina do kreatyniny w moczu.
CLASSIC	Merkel 2020	Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, Pagnoux C, Potarca A, Schall TJ, Bekker P; CLASSIC Investigators, Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, ACR Open Rheumatol, 2020 Nov;2(11):662-671.	Zła interwencja - awacopan w skojarzeniu z GKS
Salas 2021	Salas 2021	Salas A, Kant S, Floyd L, Kratky V. , Brix S.R. , Predecki M. , Schonermark U. , Scott J. , Saha M. , Gauckler P. , Li T. , Sharma P.D. , Ayoub I. , Morris A.D. , Dhaygude A.P. , Hruskova Z. , Tesar V. , McAdoo S.P. , Little M.A. , Derebail V.K. , Poulton C.J. , Seo P. , Kronbichler A. , Geetha D. ANCA Vasculitis Induction Management During the COVID-19 Pandemic, Kidney International Reports 2021 6:11 (2903-2907).	Badania retrospektywne, jedna osoba przyjmująca wskazaną interwencję

### Badania efektywności praktycznej

Tab. 42. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Alberici 2023	Federico Alberici, Carlo Salvarani, Christine Chan, Achim Obergfell, Tamara Popov. Efficacy and Safety Experience with Avacopan Beyond 52 Weeks in the Early Access Program (EAP). 2023.	Abstrakt konferencyjny



Aqeel 2022	Aqeel F., Xu L., Tomar O., Duchon J., Li T., Geetha D. Practice Patterns of Induction Therapy in Severe Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis, <i>Kidney International Reports</i> 2022 7:12 (2704-2708).	Badanie pośrednie (ankieta skierowana do lekarzy)
Aqeel 2023	Aqeel F., Zonozi R., etc. Avacopan in ANCA Vasculitis: A Real-World Experience. <i>Glomerular Diseases: Therapeutics</i> . November 04, 2023.	Abstrakt konferencyjny
Kamiya 2023	Kamiya S, Koizumi H, Suzuki Y, Imai S, Yamashita Y, Ogawa-Momohara M, Takeichi T, Muro Y, Yasuda K, Akiyama M. Cutaneous manifestations of microscopic polyangiitis successfully controlled with avacopan alone, <i>J Dermatol</i> , 2023 Jan 18.	Opis jednego przypadku
Kojima 2024	Kojima K, Fukui S, Tanigawa M, Sumiyoshi R, Koga T, Shimakura A, Okano S, Kawakami A. Severe prolonged liver abnormality with jaundice during treatment for granulomatosis with polyangiitis with rituximab and avacopan. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2024 Mar 1;63(3):e101-e103.	Opis jednego przypadku
Ottolini 2022	Ottolini M.C., Shailam R., Sharma A., Rosales I.A. Case 21-2022: A 17-Year-Old Girl with Fever and Cough, <i>New England Journal of Medicine</i> 2022 387:2 (168-176).	Opis jednego przypadku
Patel 2022	Patel NJ, Stone JH, Expert Perspective: Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, <i>Arthritis Rheumatol</i> , 2022 Aug;74(8):1305-1317.	Opis jednego przypadku
Suchanek 2021	Suchanek O., Jayne D.R.W., Jones R.B. Therapeutic dilemmas in relapsing renal ANCA-associated vasculitis, <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> 2021 60 (III60-III62).	Badanie kliniczne (post-hoc - opis pacjenta w badaniu klinicznym ADVOCATE)
Sugawara 2024	Sugawara M, Osanami A, Asai Y, Ogawa Y, Nagahata K, Nakamura H, Suzuki C, Kanda M, Takahashi H. Successful treatment of ANCA-associated glomerulonephritis following pulmonary alveolar proteinosis by rituximab and avacopan. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2024 Feb 1;63(2):e51-e52.	Opis jednego przypadku
Treppo 2023	E. Treppo, F. Bello, E. Galli, R. Padoan, S. Monti, L. Moroni, E. Tombetti, S. Affatato, E. Conticini, B. Frediani, F. Alberici, L. Dagna, C. Montecucco, F. Schiavon, G. Emmi, C. Salvarani, L. Quartuccio. AVACOPAN IN THE REAL-LIFE PRACTICE: EVALUATION OF EFFICACY, SAFETY, AND IMPACT ON QUALITY OF LIFE IN THE EARLY STAGES OF TREATMENT. 2023.	Abstrakt konferencyjny

## Opracowania wtórne

**Tab. 43. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.**

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Almaani 2021	Almaani S., Fussner L.A., Brodsky S., Meara A.S., Jayne D. Anca-associated vasculitis: An update, <i>Journal of Clinical Medicine</i> 2021 10:7 Article Number 1446	Brak znamion systematyczności
Arman 2018	Arman F., Barsoum M., Selamet U., Shakeri H., Wassef O., Mikhail M., Rastogi A., M Hanna R. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, update on molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment, <i>International Journal of Nephrology and Renovascular Disease</i> 2018 11 (313-319)	Brak znamion systematyczności
Arzoun 2022	Arzoun H, Srinivasan M, Thangaraj SR, Thomas SS, Yarema A, Lee B, Mohammed L, Recent Advancements in the Management of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Systematic Review, <i>Cureus</i> , 2022 Feb 1;14(2):e21814,	Brak raportowanych wyników o interwencji
Austin 2022	Austin K, Janagan S, Wells M, Crawshaw H, McAdoo S, Robson JC, ANCA Associated Vasculitis Subtypes: Recent Insights and Future Perspectives, <i>J Inflamm Res</i> , 2022 Apr 21;15:2567-2582.	Brak znamion systematyczności
Brilland 2020	Brilland B, Garnier AS, Chevaillier A, Jeannin P, Subra JF, Augusto JF, Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside, <i>Autoimmun Rev</i> , 2020 Jan;19(1):102424,	Brak znamion systematyczności
Chaigne 2016	Chaigne, Benjamin ; Guillevin, Loïc, New therapeutic approaches for ANCA-associated vasculitides, <i>Presse Medicale</i> 2016 45:6 (e171-e178)	Brak znamion systematyczności
Chen 2017	Chen M., Jayne D.R.W., Zhao M.-H. Complement in ANCA-associated vasculitis: Mechanisms and implications for management, <i>Nature Reviews Nephrology</i> 2017 13:6 (359-367)	Brak znamion systematyczności

Chen 2018	Chen Y.-X. , Chen X.-N. Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated glomerulonephritis: From bench to bedside, <i>Chronic Diseases and Translational Medicine</i> 2018 4:3 (187-191)	Brak znamion systematyczności
Chevet 2023	Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Warrington KJ, Specks U, Berti A. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2023 May 2;62(5):1787-1803.	Brak znamion systematyczności
Dhaun 2022	Dhaun N. , McAdoo S.P. The changing role of glucocorticoids in the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, <i>Kidney International</i> 2022 101:2 (201-204)	Brak znamion systematyczności
Esposito 2023	Esposito P, Nescis L, Viazzi F. Future directions of maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis. <i>Curr Med Chem</i> . 2023 Feb 20.	Brak znamion systematyczności
Galindo-Izquierdo 2021	Galindo-Izquierdo M. , Alvarez J.L.P. Complement as a therapeutic target in systemic autoimmune diseases, <i>Cells</i> 2021 10:1 (1-18) Article Number 148	Brak znamion systematyczności
Garg 2023	Garg J, Frishman WH, AVACOPAN: A New Adjunctive Therapy for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, <i>Cardiol Rev</i> , 2023 Jan-Feb 01;31(1):3-6,	Brak znamion systematyczności
Gamer 2020	Garner S., r Khalidi N. Updates in the treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: At a crossroad, <i>Presse Medicale</i> 2020 49:3 Article Number 104038	Brak znamion systematyczności
Ge 2022	Ge S, Zhu X, Xu Q, Wang J, An C, Hu Y, Yang F, Wang X, Yang Y, Chen S, Jin R, Li H, Peng X, Liu Y, Xu J, Zhu M and Shuai Z (2022), Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: Mechanisms and implications for management, <i>Front, Pharmacol</i> , 13:957660, doi: 10.3389/fphar.2022.957660.	Brak znamion systematyczności
Goglin 2022	Goglin S., Chung S.A. New developments in treatments for systemic vasculitis, <i>Current Opinion in Pharmacology</i> 2022 66 Article Number 102270	Brak znamion systematyczności
Gopaluni 2016	Gopaluni S. , Jayne D. Clinical Trials in Vasculitis, <i>Current Treatment Options in Rheumatology</i> 2016 2:2 (161-177)	Brak znamion systematyczności
Guillevin 2020	Guillevin L, Treatment of systemic necrotizing vasculitides: The 40-year experience of the French Vasculitis Study Group, <i>Presse Medicale</i> 2020 49:3 Article Number 104034	Brak znamion systematyczności
Harigai 2019	Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K, Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis, <i>Korean J Intern Med</i> , 2019 May;34(3):492-503.	Brak znamion systematyczności
Harigai 2022	Harigai M, Takada H, Avacopan, a selective C5a receptor antagonist, for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, <i>Mod Rheumatol</i> , 2022 Apr 18;32(3):475-483.	Brak znamion systematyczności
Hng 2020	Hng M., Zhao S.S., Moots R. J. An update on the general management approach to common vasculitides, <i>Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London</i> 2020 20:6 (572-579)	Brak znamion systematyczności
Honda 2018	Honda M. , Kubes P. Neutrophils and neutrophil extracellular traps in the liver and gastrointestinal system, <i>Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology</i> 2018 15:4 (206-221)	Brak znamion systematyczności
Jayne 2013	Jayne D, New-generation therapy for ANCA-associated vasculitis, <i>Clinical and Experimental Nephrology</i> 2013 17:5 (694-696)	Brak znamion systematyczności
Jayne 2019	Jayne D, Complement inhibition in ANCA vasculitis, <i>Nephrol Ther</i> , 2019 Nov; 15(6):409-412,	Brak znamion systematyczności
Jayne 2021	Jayne D, Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis management 2020: Where are we now? <i>Journal of Rheumatology</i> 2021 48:4 (479-481)	Brak znamion systematyczności
Kelleher 2020	Kelleher C. , Kocinsky H. Novel Complement Therapeutics in Development as Potential Treatment for Renal Disease, <i>Advances in Chronic Kidney Disease</i> 2020 27:2 (95-103)	Brak znamion systematyczności
Keller 2016	Keller S.F. , Miloslavsky E.M. Corticosteroids in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, <i>Rheumatic Disease Clinics of North America</i> 2016 42:1 (91-101)	Brak znamion systematyczności



Kettritz 2017	Kettritz R, Vasculitis: A CLEAR argument for targeting complement in ANCA vasculitis, <i>Nat Rev Nephrol</i> , 2017 Aug; 13(8):448-450,	Brak znamion systematyczności
Kimoto 2022	Kimoto Y, Horiuchi T, The Complement System and ANCA Associated Vasculitis in the Era of Anti-Complement Drugs, <i>Front Immunol</i> , 2022 Jun 23; 13:926044,	Brak znamion systematyczności
Koenig 2021	Koenig C.L., Hennigs I.V. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis: Pathophysiology, diagnosis, and the evolving treatment landscape, <i>American Journal of Managed Care</i> 2021 27 (S267-S276)	Brak znamion systematyczności
Koike 2022	Koike H, Nishi R, Ohya K, Morozumi S, Kawagashira Y, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M, ANCA-Associated Vasculitic Neuropathies: A Review, <i>Neurol Ther</i> , 2022 Mar; 11(1):21-38.	Brak znamion systematyczności
Kojima 2022	Kojima T, Oda T, Role of complement activation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis, <i>Front Med (Lausanne)</i> , 2022 Dec 2; 9: 1031445,	Brak znamion systematyczności
Koster 2016	Koster M.J. , Warrington K.J. Recent advances in understanding and treating vasculitis, <i>F1000Research</i> 2016 5 Article Number 1436	Brak znamion systematyczności
Koster 2022	Koster M.J., Warrington K.J. ACR and EULAR bring AAV classification into the twenty-first century <i>Nature Reviews Rheumatology</i> 2022 18:6 (309-310)	Klasyfikacja
Krishnan 2023	Krishnan A, Walsh M, Collister D. Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a changing tide. <i>Curr Opin Nephrol Hypertens</i> . 2023 May 1; 32(3):278-283.	Brak znamion systematyczności
Lee 2022	Lee A, Avacopan: First Approval, <i>Drugs</i> , 2022 Jan; 82(1):79-85.	Brak znamion systematyczności
Leslie 2020	Leslie M, The body's dangerous defenders, <i>Science</i> 2020 367:6482 (1067-1069)	Brak znamion systematyczności
Lopalco 2016	Lopalco, Giuseppe ; Rigante, Donato ; Venerito, Vincenzo ; Emmi, Giacomo ; Anelli, Maria Grazia ; Lapadula, Giovanni ; Iannone, Florenzo ; Cantarini, Luca, Management of Small Vessel Vasculitides, <i>Current Rheumatology Reports</i> 2016 18:6 Article Number 36	Brak znamion systematyczności
Marceau 2022	Marceau F, Petitclerc E, C5a receptor antagonism coming of age for vascular pathology, <i>Int Immunopharmacol</i> , 2022 Sep; 110: 109042,	Brak znamion systematyczności
Mastellos 2019	Mastellos D.C. , Ricklin D. , Lambris J.D. Clinical promise of next-generation complement therapeutics, <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> 2019 18:9 (707-729)	Brak znamion systematyczności
Mazzariol 2023	Mazzariol M, Manenti L, Vaglio A. The complement system in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: pathogenic player and therapeutic target. <i>Curr Opin Rheumatol</i> . 2023 Jan 1; 35(1):31-36.	Brak znamion systematyczności
McClure 2019	McClure M. , Jones R.B. Treatment of relapses in ANCA-associated vasculitis, <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i> 2019 14:7 (967-969)	Brak raportowanych wyników o interwencji
McGovern 2023	McGovern D, Jones RB, Willcocks LC, Smith RM, Jayne DRW, Kronbichler A. Avacopan for ANCA-associated vasculitis - information for prescribers. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2023 May 4; 38(5):1067-1070.	Brak znamion systematyczności
Misra 2019	Misra DP, Naidu GRSNK, Agarwal V, Sharma A, Vasculitis research: Current trends and future perspectives, <i>Int J Rheum Dis</i> , 2019 Jan; 22 Suppl 1:10-20,	Przeszukiwano jedną bazę
Misra 2019b	Misra D., K Naidu G., Sharma A. Recent advances in the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, <i>Indian Journal of Rheumatology</i> 2019 14:3 (218-228)	Przeszukiwano jedną bazę
Misra 2020	Misra D.P. , Agarwal V. The perennial search for alternatives to corticosteroids in rheumatology: is there light at the end of the tunnel? <i>Clinical Rheumatology</i> 2020 39: 10 (2845-2848)	Brak znamion systematyczności
Monti 2021	Monti S, Brandolino F, Milanese A, Xoxi B, Delvino P, Montecuccio C, Novel Therapies for ANCA-associated Vasculitis, <i>Curr Rheumatol Rep</i> , 2021 Apr 28; 23(6):38.	Brak znamion systematyczności
Nakazawa 2019	Nakazawa D., Masuda S., Tomaru U., Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis, <i>Nature Reviews Rheumatology</i> 2019 15:2 (91-101)	Brak znamion systematyczności

Nguyen 2023	Nguyen ID, Sinnathamby ES, Mason J, Urban B, Neuchat EE, Wenger DM, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, Kaye AD. Avacopan, a Novel Competitive C5a Receptor Antagonist, for Severe Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. Clin Drug Investig. 2023 Aug;43(8):595-603.	Brak znamion systematyczności
Novikov 2016	Novikov P, Kozlovskaya N, Moiseev S, Shilov E, Bobkova I, Schreiber A, Tsvetkov D, Gollasch M, Mah N, El Amrani K, Kurtz A, Therapeutic Complement Targeting in ANCA-Associated Vasculitides and Thrombotic Microangiopathy, Biomed Hub, 2016 Dec 13;1(3):1-11.	Brak znamion systematyczności
Nozaki 2021	Nozaki Y. New Insights Into Novel Therapeutic Targets in ANCA-Associated Vasculitis, Frontiers in Immunology 2021 12 Article Number 631055	Brak znamion systematyczności
Osman 2021	Osman M, Cohen Tervaert JW, Pagnoux C, Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis, Expert Rev Clin Immunol, 2021 Jul;17(7):717-726,	Brak znamion systematyczności
Ozen 2018	Ozen S. , Batu E.D. Vasculitis pathogenesis: Can we talk about precision medicine? Frontiers in Immunology 2018 9:AUG Article Number 1892	Brak znamion systematyczności
Pagnoux 2021	Pagnoux C., Fifi-Mah A. Update on Maintenance Therapies for ANCA-Associated Vasculitis, Current Treatment Options in Rheumatology 2021 7:2 (112-133)	Brak znamion systematyczności
Pagnoux 2019	Pagnoux C, Mendel A, Treatment of systemic necrotizing vasculitides: recent advances and important clinical considerations, Expert Rev Clin Immunol, 2019 Sep;15(9):939-949.	Brak znamion systematyczności
Pendergraft 2015	Pendergraft W.F. , Nachman P.H. Recent pathogenetic advances in ANCA-associated vasculitis, Presse Medicale 2015 44:6 (e223-e229)	Brak znamion systematyczności
Peres 2016	Peres R.S. , Menezes G.B. , Teixeira M.M. , Cunha F.Q. Pharmacological opportunities to control inflammatory diseases through inhibition of the leukocyte recruitment, Pharmacological Research 2016 112 (37-48)	Brak znamion systematyczności
Predecki 2018	Predecki M. , Pusey C.D. Recent advances in understanding of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis, F1000Research 2018 7 Article Number 1113	Brak znamion systematyczności
Predecki 2021	Predecki M., McAdoo S.P. Targeting complement in ANCA-associated vasculitis: insights from ADVOCATE, Nature Reviews Nephrology 2021 17:7 (439-440)	Brak znamion systematyczności
Predecki 2021b	Predecki M, McAdoo SP, New Therapeutic Targets in Antineutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis, Arthritis Rheumatol, 2021 Mar;73(3):361-370,	Brak znamion systematyczności
Quintana 2019	Quintana L.F. , Kronbichler A. , Blasco M. , Zhao M.-H. , Jayne D. ANCA associated vasculitis: The journey to complement-targeted therapies, Molecular Immunology 2019 112 (394-398)	Brak znamion systematyczności
Ramirez 2022	Ramirez MJZ, Vu D, Jain K, Steroid Sparing Therapies for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies Associated Vasculitis, Transfus Med Rev, 2022 Oct;36(4):233-238,	Brak znamion systematyczności
Ricklin 2013	Ricklin D. , Lambris J.D. Complement in immune and inflammatory disorders: Therapeutic interventions, Journal of Immunology 2013 190:8 (3839-3847)	Brak znamion systematyczności
Roccatello 2022	Roccatello D, Fenoglio R, Oddone V, Sciascia S, How the Availability of Anti-C5a Agents Could Change the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, Kidney Blood Press Res, 2022;47(8):506-513,	Brak znamion systematyczności
Rodríguez de Córdoba 2019	Rodríguez de Córdoba S, Espinosa Hernández M, Kidney, hypertension and complement activation, In search of new therapeutic targets, Nefrología (Engl Ed), 2019 Mar-Apr;39(2):111-114, English, Spanish,	Brak znamion systematyczności
Ross 2022	Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C, Updates in ANCA-associated vasculitis, Eur J Rheumatol, 2022 Jul;9(3):153-166.	Brak znamion systematyczności
Salvadori 2018	Salvadori M, Tsalouchos A, Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides with renal involvement: Open challenges in the remission induction therapy, World J Nephrol, 2018 May 6;7(3):71-83,	Brak znamion systematyczności
Samman 2021	Samman K.N., Ross C., Pagnoux C., Makhzoum J.-P., Update in the Management of ANCA-Associated Vasculitis: Recent Developments and Future Perspectives, International Journal of Rheumatology 2021 2021 Article Number 5534851	Brak znamion systematyczności

Scavone 2019	Scavone C. , Di Mauro G. , Mascolo A. , Berrino L. , Rossi F. , Capuano A. The new paradigms in clinical research: From early access programs to the novel therapeutic approaches for unmet medical needs, <i>Frontiers in Pharmacology</i> 2019 10 Article Number 111	Brak znamion systematyczności
Schirmer 2022	Schirmer J., Sanchez-Alamo B., Monti S., Hellmich B., Jayne D., Tomasson G.A Systematic Literature Review Informing the 2022 Update of the EULAR Recommendations for the Management of ANCA-associated Vasculitis, <i>Arthritis and Rheumatology</i> 2022 74 (910-911) Supplement 9	Rekomendacje
Serling-Boyd 2021	Serling-Boyd N, Wallace ZS, Management of primary vasculitides with biologic and novel small molecule medications, <i>Curr Opin Rheumatol</i> , 2021 Jan;33(1):8-14,	Brak znamion systematyczności
Shi 2017	Shi L, Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prevalence, treatment, and outcomes, <i>Rheumatology International</i> 2017 37:11 (1779-1788)	Brak znamion systematyczności
Smith 2015	Smith R.M., Update on the treatment of ANCA associated vasculitis, <i>Presse Medicale</i> 2015 44:6 (e241-e249)	Brak znamion systematyczności
Soulsby 2022	Soulsby WD, Journal Club Review of "Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis", <i>ACR Open Rheumatol</i> , 2022 Jul;4(7):558-561,	Brak znamion systematyczności
Tarzi 2014	Tarzi R.M., Pusey C.D. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 2014 10:1 (279-293)	Brak znamion systematyczności
Tedesco 2019	Tedesco M., Galieni M., Pellegata F., Cozzolino M., Alberici F. Update on ANCA-associated vasculitis: from biomarkers to therapy, <i>Journal of Nephrology</i> 2019 32:6 (871-882)	Brak znamion systematyczności
Terrier 2022	Terrier B, Karras A, Inhibiting C5a/C5aR to treat ANCA-associated vasculitides, <i>Joint Bone Spine</i> , 2022 Oct 20;90(2):105472,	Brak znamion systematyczności
Tesar 2018	Tesar V, Hruskova Z, avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis, <i>Expert Opin Investig Drugs</i> , 2018 May;27(5):491-496,	Brak znamion systematyczności
Tesar 2022	Tesar V, Hruskova Z, Complement Inhibition in ANCA-Associated Vasculitis, <i>Front Immunol</i> , 2022 Jul 8;13:888816,	Brak znamion systematyczności
Throuw 2017	Trouw L.A. , Pickering M.C. , Blom A.M. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease, <i>Nature Reviews Rheumatology</i> 2017 13:9 (538-547)	Brak znamion systematyczności
Thurman 2016	Thurman J.M. , Le Quintrec M. Targeting the complement cascade: novel treatments coming down the pike, <i>Kidney International</i> 2016 90:4 (746-752)	Brak znamion systematyczności
Torp 2021	Torp CK, Brüner M, Keller KK, Brouwer E, Hauge EM, McGonagle D, Kragstrup TW, Vasculitis therapy refines vasculitis mechanistic classification, <i>Autoimmun Rev</i> , 2021 Jun;20(6):102829,	Brak raportowanych wyników o interwencji
Tsukui 2021	Tsukui D., Kimura Y., Kono H, Pathogenesis and pathology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody ANCA-associated vasculitis, <i>Journal of Translational Autoimmunity</i> 2021 4 Article Number 100094	Brak znamion systematyczności
Wallace 2020	Wallace Z.S. , Miloslavsky E.M. Management of ANCA associated vasculitis, <i>The BMJ</i> 2020 368 Article Number m421	Brak raportowanych wyników o interwencji
Wang 2022b	Wang L. , Luqmani R. , Udalova I.A. The role of neutrophils in rheumatic disease-associated vascular inflammation, <i>Nature Reviews Rheumatology</i> 2022 18:3 (158-170)	Brak znamion systematyczności
Werion 2022	Werion A, Rondeau E, Application of C5 inhibitors in glomerular diseases in 2021, <i>Kidney Res Clin Pract</i> , 2022 Jul;41(4):412-421,	Brak znamion systematyczności
Wester Trejo 2019	Wester Trejo M.A.C. , Trouw L.A. , Bajema I.M. The role of complement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, <i>Current Opinion in Rheumatology</i> 2019 31:1 (3-8)	Brak znamion systematyczności
Windpessl 2021	Windpessl M., Bettac E.L., Gauckler P., Shin J.I., Geetha D., Kronbichler A, ANCA Status or Clinical Phenotype – What Counts More? <i>Current Rheumatology Reports</i> 2021 23:6 Article Number 37	Brak znamion systematyczności
Yazici 2019	Yazici H. , Yazici Y.A review of vasculitis 2019: an introduction, <i>Current Opinion in Rheumatology</i> 2019 31:1 (1-2)	Brak znamion systematyczności



Yeo 2015	Yeo S.C. , Liew A. Biologic agents in the treatment of glomerulonephritides, Nephrology 2015 20:11 (767-787)	Brak raportowanych wyników o interwencji
Zipfel 2019	Zipfel P.F. , Wiech T. , Rudnick R. , Afonso S. , Person F. , Skerka C. Complement inhibitors in clinical trials for glomerular diseases, Frontiers in Immunology 2019 10:SEP Article Number 2166	Brak znamion systematyczności

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

### Clinicaltrials.gov

Tab. 44. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02994927	ADVOCATE	Awakopan plus cyklofosfamid/ azatiopryna lub rytuksymab plus placebo	Placebo plus cyklofosfamid/ azatiopryna lub rytuksymab plus pełna dawka początkowa prednizonu	Tak	Harigai 2022; Soulsby 2022; Jayne 2021; Merkel 2020.	Ukończone
NCT01363388	CLEAR	Awakopan	Placebo	Nie	Cravedi 2013	Ukończone
NCT06072482	-	Awakopan plus standardowe leczenie	Placebo plus standardowe leczenie	Nie	-	Rekrutujące

### Clinicaltrialsregister.eu

Tab. 45. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
CL010_168	ADVOCATE	Awakopan plus cyklofosfamid / azatiopryna lub rytuksymab plus placebo	Placebo plus cyklofosfamid / azatiopryna lub rytuksymab plus pełna dawka początkowa prednizonu,	Tak	Nie	Ukończone

## Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 46. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ADVOCATE	<p>Kwalifikujący się pacjenci mieli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 12 lat,</li> <li>• nowo zdiagnozowaną lub nawracającą ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń, zgodnie z definicjami konferencji Chapel Hill Consensus Conference, 1 dla których wskazane było leczenie cyklofosfamidem lub rytuksymabem,</li> <li>• pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko proteinazie-3 (PR3) lub mieloperoksydazy (MPO),</li> <li>• szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) co najmniej 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,</li> <li>• co najmniej jeden element główny lub trzy elementy inne niż główne lub co najmniej dwa elementy nerkowe krwimocz u i białkomocz w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), BVAS obejmuje ocenę aktywności choroby w 9 układach narządów, mieści się w zakresie od 0 do 63, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zajęcie narządów.</li> </ul>	<p>Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli mieli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krwotok pęcherzykowy wymagający inwazyjnej wentylacji płuc, który miał trwać poza badaniem przesiewowym,</li> <li>• jakąkolwiek inną wieloukładową chorobę autoimmunologiczną, koagulopatię lub zaburzenie krzepnięcia krwi,</li> <li>• wymagali dializy lub wymiany osocza w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym,</li> <li>• przeszczep nerki lub otrzymali którekolwiek z poniższych: cyklofosfamid w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym, rytuksymab w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (lub 6 miesięcy po rekonstytucji limfocytów B, liczba CD19 &gt;0,01×10<sup>9</sup>/l), skumulowaną dawkę dożylnych glikokortykosteroidów większą niż 3 g w ciągu 4 tygodni lub doustne glikokortykosteroidy w dawce większej niż 10 mg na dobę prednizon (lub jego odpowiednik) przez ponad 6 tygodni nieprzerwanie przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>
	<p>Kwalifikujący się pacjenci mieli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 18 lat,</li> </ul>	<p>Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli mieli:</p>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowo zdiagnozowaną lub nawracającą ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera) lub mikroskopowe zapalenie naczyń zgodnie z definicjami konferencji Chapel Hill Consensus Conference, które wymagały leczenia cyklofosfamidem (kroki 1 i 2), cyklofosfamidem lub rytuksymabem (etap 3)</li> <li>• PR3 lub MPO-ANCA dodatnie lub ANCA dodatnie w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej,</li> <li>• eGFR co najmniej 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,</li> <li>• potwierdzone biopsją zapalenie naczyń nerkowych lub krwiomocz (ponad 30 krwinek czerwonych na pole o dużym powiększeniu lub większe niż 2+ na podstawie testu paskowego moczu) plus albuminuria (co najmniej 0,5 g/g kreatyniny) dla kroków 1 i 2 lub miał co najmniej jedną pozycję główną lub trzy pozycje inne niż główne lub co najmniej dwie pozycje dotyczące nerek w wersji BVAS v3, Ponieważ wersja 3 BVAS nie określa „głównych” pozycji, zostały one wybrane tak, aby były zgodne z WG BVAS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężką chorobę (w tym szybko postępujące zapalenie kłębuszków nerkowych, krwotok pęcherzykowy prowadzący do niedotlenienia stopnia 3, nagłe zapalenie jednonerwowe lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego),</li> <li>• jakąkolwiek inną chorobę autoimmunologiczną,</li> <li>• koagulopatię lub skazę krwotoczną,</li> <li>• otrzymali cyklofosfamid w ciągu 12 tygodni, rytuksymab w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (lub 6 miesięcy po rekonstytucji limfocytów B, liczba CD19 &gt;0,01x10<sup>9</sup>/l), skumulowaną dawkę dożylnych glikokortykosteroidów większą niż 3 g w ciągu 12 tygodni lub doustne glikokortykosteroidy w dawce większej niż 10 mg na dzień równoważny prednizonowi przez ponad 6 tygodni przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>

## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 47. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [mediana (zakres)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Rodzaj zapalenia naczyń [n (%)]			ANCA typ [n (%)]				Status choroby	
				Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń	Mikroskopowe zapalenie naczyń	Nieznane	Anti-MPO	Anti-PR3	Oba	Niejednoznaczny Lub negatywny	Nowo zdiagnozowana [n(%)]	Nawrót [n(%)]
ADVOCATE	Awakopan = 166	61,2±14,6	98 (59,0)	91 (54,8)	75 (45,2)	0	94 (56,6)	72 (43,4)	0	0	115 (69,3)	51 (30,7)
	Prednizon = 164	60,5±14,5	88 (53,7)	90 (54,9)	74 (45,1)	0	94 (57,3)	70 (42,7)	0	0	114 (69,5)	50 (30,5)
CLEAR	Awakopan bez Prednizonu =22	57,4±14,0	16 (72,7)	12 (55)	10 (45)	0	13 (59)	8 (36)	0	0	16 (73)	6 (27)
	Placebo plus 60 mg Prednizonu = 23	59,1±14,0	17 (73,9)	10 (44)	12 (52)	1 (4)	10 (43)	11 (48)	1 (4)	1 (4)	18 (78)	5 (22)

b,d, - brak danych

Tab. 48. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Leczenie indukcyjne immunosupresyjne [n (%)]		Wyniki oceny choroby, średnia (SD)		Zajęcie narządów [n (%)]							
		Rytuksymab	Cyklofosfamid	BVAS	VDI Score	Nerka	Ogólne	Ucho, nos, gardło	Klatka piersiowa	System nerwowy	Błony śluzowe, oczy	Skóra	Układ sercowo-naczyniowy
ADVOCATE	Awakopan = 166	Dożylny 107 (64,5)	Dożylny 51 (30,7) Ustny 8 (4,8)	16,3±5,9	0,7±1,5	134 (80,7)	111 (66,9)	75 (45,2)	71 (42,8)	38 (22,9)	26 (15,7)	24 (14,5)	6 (3,6)
	Prednizon = 164	Dożylny 107 (65,2)	Dożylny 51 (31,1) Ustny 6 (3,7)	16,2±5,7	0,7±1,4	134 (81,7)	114 (69,5)	69 (42,1)	71 (43,3)	31 (18,9)	40 (24,4)	23 (14,0)	3 (1,8)
CLEAR	Awakopan bez Prednizonu =22	b,d	b,d	13,8±6,4	0,5±1,2	21 (95)	b,d	8 (36)	b,d	b,d	4 (18)	4 (18)	2 (9)
	Placebo plus 60 mg Prednizonu = 23	b,d	b,d	13,2±5,8	1,2±1,4	23 (100)	b,d	9 (39)	b,d	b,d	1 (4)	4 (17)	0

Tab. 49. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Zajęcie narządów [n (%)]				Wcześniejsze leczenie [n (%)]			
		Brzuch	Płuca	Oznaki	Neurologiczne	Glikokortykosteroidy	Rytuksymab	Cyklofosfamid	Azatiopryna, metotreksat lub mykofenolan mofetylu
ADVOCATE	Awakopan = 166	4 (2,4)	b,d	b,d	b,d	125 (75,3)	1 (0,6)	4 (2,4)	b,d
	Prednizon = 164	1 (0,6)	b,d	b,d	b,d	135 (82,3)	4 (2,4)	2 (1,2)	b,d
CLEAR	Awakopan bez Prednizonu =22	b,d	7 (32)	16 (73)	2 (9)	11 (50)	0	0	3 (14)
	Placebo plus 60 mg Prednizonu = 23	b,d	9 (39)	19 (83)	3 (13)	11 (48)	0	0	2 (9)



## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 50. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
CLEAR	Placebo plus prednizon	23	23	20	23	3	-	-	-	-	-	-	3
	Awakopan bez prednizonu	22	22	21	22	1	-	-	-	-	-	-	1
ADVOCATE	Awakopan	166	166	166	166	15	-	-	3	-	7	-	5
	Prednizon	165	164	164	164	12	-	-	6	-	3	-	3

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 51. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
<b>ADVOCATE</b>	
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe	
Remisja	Remisję zdefiniowano jako wynik BVAS wynoszący 0 i brak przyjmowania glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń w ciągu 4 tygodni przed wizytą w 26. tygodniu.
Trwała remisja	Trwałą remisję zdefiniowano jako remisję w 26. tygodniu i remisję w 52. tygodniu (BVAS=0 i brak przyjmowania glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4. tygodni przed 52. tygodniem) oraz brak nawrotu między 26. a 52. tygodniem.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
Redukcja GTI-CWS	Wskaźnik skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS) mieści się w zakresie od 0 do 410, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą dotkliwość skutków toksycznych.
Redukcja GTI-AIS	Skumulowany wskaźnik poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS) mieści się w zakresie od -317 do 410, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie skutków toksycznych.
Zmiana eGFR	Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów z chorobą nerek na początku badania porównany z wynikami eGFR w 26. i 52. tygodniu.
Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu	Wartości dotyczą pacjentów z chorobą nerek i stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (z albuminą mierzoną w miligramach i kreatyniną w gramach) wynoszącym co najmniej 10 na początku badania. Procentowe zmiany w stosunku do wartości wyjściowej są oparte na stosunkach geometrycznych średnich pomiarów w stosunku do wartości wyjściowej. Porównania dokonano w 4., 13., 26. i 52. tygodniu.
BVAS <sub>0</sub>	BVAS na poziomie 0 w 4. tygodniu.
Nawrót	Nawrót (oceniony w analizie czasu do zdarzenia). Nawrót zdefiniowano jako pogorszenie choroby po wcześniejszym uzyskaniu remisji (BVAS = 0), które obejmuje: - jedną lub więcej głównych pozycji w BVAS, lub - trzy lub więcej pomniejszych pozycji w BVAS, lub - jeden lub dwa drugorzędne punkty w BVAS zarejestrowane podczas dwóch kolejnych wizyt w badaniu.
Zmiana stosunku białka chemoatraktanta monocytów-1 do kreatyniny w moczu	Procentowa zmiana stosunku białka chemoatraktanta monocytów-1 do kreatyniny w moczu w stosunku do wartości wyjściowej opiera się na stosunku średnich geometrycznych wizyty do wartości wyjściowej.
Zmiana VDI	Zmiana wskaźnika uszkodzenia zapalenia naczyń (ang. <i>Vasculitis Damage Index</i> ) od wartości wyjściowej (zakres od 0 do 64, z wyższymi wynikami wskazującymi na większe uszkodzenie).
Jakość życia	



<b>Punkt końcowy</b>	<b>Komentarz</b>
Zmiana wyniku SF-36v2 - komponentu fizycznego	Zmiana wyniku komponentu fizycznego w kwestionariuszu SF-36v2 (od 0 do 100) od wartości wyjściowej, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia.
Zmiana wyniku SF-36v2 - komponentu psychicznego	Zmiana wyniku komponentu psychicznego w kwestionariuszu SF-36v2 (od 0 do 100) od wartości wyjściowej, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia.
Zmiana wyniku VAS EQ-5D-5L	Zmiana wyniku w skali VAS EQ-5D-5L (od 0 do 100) od wartości wyjściowej, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia.
Zmiana indeksu EQ-5D-5L	Zmiana indeksu w skali EQ-5D-5L od wartości wyjściowej, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia.
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Bezpieczeństwo i tolerancja	Bezpieczeństwo i tolerancja oceniane na podstawie liczby uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i poważne zdarzenia niepożądane. Zestaw bezpieczeństwa obejmował wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Ogólny profil bezpieczeństwa badanego leku oceniano pod kątem następujących punktów końcowych bezpieczeństwa i tolerancji: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane, zdarzenie niepożądane zagrażające życiu, zgon, jakiegokolwiek poważne zdarzenie związane z zaostrzeniem zapalenia naczyń, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, jakakolwiek infekcja, jakakolwiek poważna infekcja, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami.
<b>CLEAR</b>	
<b>Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe</b>	
Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 12. tygodniu zdefiniowaną jako zmniejszenie BVAS w stosunku do wartości początkowej o co najmniej 50% plus brak pogorszenia w jakimkolwiek układzie organizmu.
<b>Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe</b>	
eGFR	Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów z chorobą nerek na początku badania porównany z wynikami eGFR w 4. i 12. tyg. Poprawę eGFR obliczono przy użyciu równania zmodyfikowanej diety w chorobie nerek. Wynik eGFR w 4. oraz 12. tygodniu.
Odsetek pacjentów ze wczesną remisją oraz remisją choroby	Wczesna remisja zdefiniowana jako BVAS = 0 w 4. tygodniu i utrzymana w 12. tygodniu. Remisja choroby definiowana jest jak BVAS=0 w 12. tygodniu.
BVAS	Wynik oraz zmiana BVAS od wartości wyjściowej w 4. oraz 12. tygodniu.
VDI	Wynik oraz zmiana wskaźnika uszkodzenia zapalenia naczyń (ang. Vasculitis Damage Index) od wartości wyjściowej w 4. oraz 12. tygodniu.
Stosunek albuminy do kreatyniny w moczu	Wynik oraz zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu od wartości wyjściowej w 4. oraz 12. tygodniu u pacjentów z albuminurią na początku badania.
Liczba krwinek czerwonych w moczu	Wynik oraz zmiana liczby krwinek czerwonych w moczu od wartości wyjściowej w 4. oraz 12. tygodniu u pacjentów z krwimoczem na początku badania.



<b>Punkt końcowy</b>	<b>Komentarz</b>
Stosunek MCP-1 do kreatyniny w moczu	Wynik oraz zmiana stosunku MCP-1 do kreatyniny w moczu od wartości wyjściowej w 4. oraz 12. tygodniu.
Białko C-reaktywne	Wynik oraz zmiana białka C-reaktywnego od wartości wyjściowej w 4. oraz 12. tygodniu.
<b>Jakość życia</b>	
Wynik SF-36v2 - komponentu fizycznego	Wynik oraz zmiana komponentu fizycznego w kwestionariuszu SF-36v2, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia w 4. oraz 12. tygodniu.
Wynik SF-36v2 - komponentu psychicznego	Wynik oraz zmiana komponentu psychicznego w kwestionariuszu SF-36v2, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia w 4. oraz 12. tygodniu.
Wynik VAS EQ-5D-5L	Wyniki oraz zmiana w skali VAS EQ-5D-5L, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia w 4. oraz 12. tygodniu.
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Bezpieczeństwo i tolerancja	Bezpieczeństwo i tolerancja oceniane na podstawie liczby uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i poważne zdarzenia niepożądane. Zestaw bezpieczeństwa obejmował wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Ogólny profil bezpieczeństwa badanego leku oceniano pod kątem następujących punktów końcowych bezpieczeństwa i tolerancji: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane, zgon, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 52. Metodyka badań.

Badanie	ADVOCATE	CLEAR
Metoda badania	Randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badania trzeciej fazy	Randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badania drugiej fazy
Typ badania	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	143 ośrodki na świecie	32 ośrodki w Europie
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	331/330/330	67/63/67
Procedura randomizacji	<p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup: jedna otrzymywała doustnie 30 mg awakopanu dwa razy dziennie oraz placebo dopasowane do prednizonu, a druga otrzymywała doustny schemat zmniejszania dawki prednizonu oraz placebo dopasowane do awakopanu. Badanie miało charakter podwójnie zaślepienie. Randomizacja była stratyfikowana według kilku czynników: statusu choroby zapalenia naczyń (nowo zdiagnozowana lub nawracająca), statusu ANCA (pozytywna antyproteinaza 3 lub pozytywna peroksydaza przeciwnielinowa), oraz stosowanej terapii immunosupresyjnej (cyklofosfamid lub rytuksymab, przypisane przez badaczy przed rozpoczęciem badania i kontynuowane przez jego cały okres). Randomizację przeprowadzono centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej, z wykorzystaniem algorytmu minimalizacji, aby zapewnić równowagę między grupami leczenia.</p>	<p>Po zakończeniu badań przesiewowych pacjentów stratyfikowano na podstawie nowo zdiagnozowanej lub nawracającej choroby we wszystkich trzech etapach badania, a także według obecności PR3 lub MPO-ANCA oraz rodzaju leczenia (cyklofosfamid lub rytuksymab) na etapie 3. W etapie 1 włączono 12 pacjentów, których losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej 30 mg awakopanu plus 20 mg prednizonu lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo oraz 60 mg prednizonu. W etapie 2 do badania włączono 14 pacjentów, również losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej 30 mg awakopanu bez prednizonu lub placebo oraz 60 mg prednizonu. W obu etapach wszyscy pacjenci otrzymywali dożylnie cyklofosfamid (15 mg/kg do 1,2 g dziennie) w pierwszym tygodniu, a następnie w tygodniach 2, 4, 8 i 12. Od 14 tygodnia pacjenci przyjmowali doustną azatioprynę (2 mg/kg dziennie do 24 tygodnia). W tych etapach rytuksymab nie był dozwolony, gdyż nie został jeszcze zatwierdzony w momencie rozpoczęcia badania. Dawkowanie cyklofosfamidu dostosowywano na podstawie wieku, wskaźnika eGFR oraz liczby leukocytów.</p> <p>W etapie 3 wzięto udział 41 pacjentów, losowo przydzielonych (1:1:1) do trzech grup: otrzymujących 30 mg awakopanu dwa razy dziennie i 20 mg prednizonu, 30 mg awakopanu dwa razy dziennie plus placebo prednizonu, lub placebo plus 60 mg prednizonu. Wszyscy pacjenci na etapie 3 otrzymywali albo schemat leczenia cyklofosfamidem, a następnie azatiopryną, jak w poprzednich etapach, albo dożylny rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 tygodnie). Randomizacja i stratyfikacja były przeprowadzane centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej z zastosowaniem algorytmu minimalizacji, aby utrzymać równowagę między grupami leczenia pod względem warstw i ośrodków badawczych.</p>
Czas obserwacji	52 tygodnie	12 tygodni
Populacja	Pacjenci ze zdiagnozowaną lub nawracającą zarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń	Pacjenci z nowozdiagnozowaną/ nawracającą zarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń
Porównywane interwencje	Awakopan 30 mg dwa razy dziennie doustnie (3 x 10 mg rano i 3 x 10 mg wieczorem) + placebo odpowiadające prednizonowi + cyklofosfamid/azatiopryna lub rytuksymab lub	Etap I: awakopan 30 mg dwa razy dziennie + prednizon 20 mg lub placebo odpowiadająca awakopanowi + prednizon 60 mg,



Badanie	ADVOCATE	CLEAR
	<p>Prednizon 60 mg dziennie (jeśli waga <math>\geq 55</math> kg) lub 45 mg (jeśli waga <math>&lt; 55</math> kg) lub 30 mg (jeśli nastolatki z wagą <math>\leq 37</math> kg) + placebo odpowiadające awakopanowi + cyklofosfamid/azatiopryna lub rytuksymab,</p>	<p>Etap II: awakopan 30 mg dwa razy dziennie bez prednizonu lub placebo odpowiadające awakopanowi + prednizon 60 mg,</p> <p>Wszyscy pacjenci w etapach I i II otrzymywali dożylnie cyklofosfamid w dawce 15 mg/kg do 1, 2 g w dniu 1, i w tygodniach 2., 4., 8, i 12., a następnie doustnie azatioprynę w docelowej dawce 2 mg/kg dziennie od tygodnia 14 do 24,</p> <p>Etap III: awakopan 30 mg dwa razy dziennie + prednizon 20 mg lub awakopan 30 mg dwa razy dziennie + placebo odpowiadające prednizonowi lub placebo odpowiadające awakopanowi + prednizon 60 mg,</p> <p>Wszyscy pacjenci w etapie III otrzymywali cyklofosfamid, a następnie azatioprynę, jak opisano powyżej, albo rytuksymab dożylny w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> na tydzień przez 4 tygodnie,</p>
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	<p>Tak. Obliczono, że planowana wielkość próby wynosząca 150 pacjentów na grupę zapewnia próbę o co najmniej 90% mocy, aby wykazać, że awakopan nie jest gorszy od prednizonu w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego, remisji w 26. tygodniu, zakładając margines nie gorszy niż -20 punktów procentowych i częstość występowania remisji w grupie prednizonu wynoszącą 60%.</p>	<p>Tak. Planowana wielkość badania wynosiła 60 pacjentów. Ta wielkość badania była oparta na wykonalności, biorąc pod uwagę, że AAV jest chorobą sierocą.</p>
Udział sponsora	Opisany, Badanie sponsorowane przez firmę ChemoCentryx	Opisany, Badanie sponsorowane przez firmę ChemoCentryx
Analiza ITT	Tak, zmodyfikowana.	Tak
Hipoteza	Superiority, Noninferiority	Noninferiority



# Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

## Badania z randomizacją

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration, Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

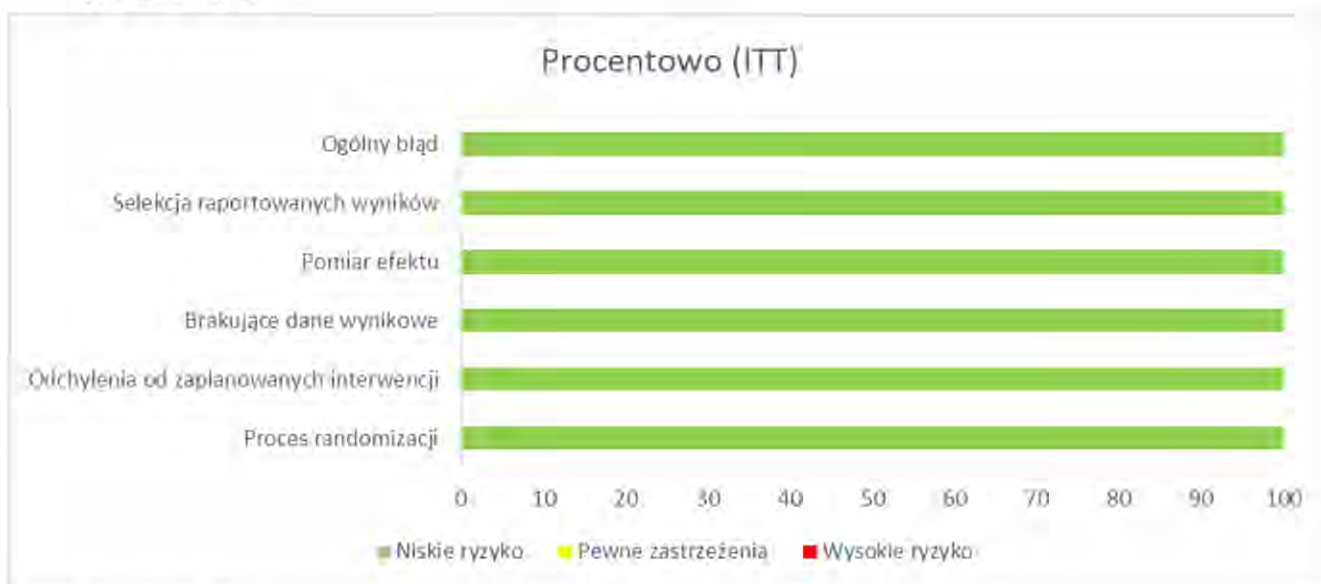
Poniżej na Rys. 13 i Rys. 14. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odczytanie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
ADVOCATE	Awakapan	Prednison	Remisja	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakapan	Prednison	Trwała remisja	1	+	+	+	+	+	+	+
CLEAR	Awakapan	Prednison	Wczesna remisja	1	+	+	+	+	+	+	+
CLEAR	Awakapan	Prednison	Odpowiedź na leczenie według BVAS	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakapan	Prednison	Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS)	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakapan	Prednison	Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS)	1	+	+	+	+	+	+	+
CLEAR	Awakapan	Prednison	Remisja	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakapan	Prednison	Zmiana eGFR w 12-26. tygodniu	1	+	+	+	+	+	+	+
CLEAR	Awakapan	Prednison	Zmiana eGFR w 12-26. tygodniu	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakapan	Prednison	Zmiana eGFR w 52 tygodniu	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakapan	Prednison	Zmiana wyniku VAS	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakapan	Prednison	Zmiana wyniku w ankiecie SF-36 VAS w 52. tygodni	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakapan	Prednison	Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 26. tygodniu	1	+	+	+	+	+	+	+
ADVOCATE	Awakapan	Prednison	Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu	1	+	+	+	+	+	+	+

+ Low risk  
? Some concerns  
- High risk

Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



## Badania bez randomizacji

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Oceny badań retrospektywnych wskazują na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych. Jednak istnieją pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na niewielkie obniżenie oceny. W badaniach Assmann 2024, Wood 2024 oraz Zonozi 2024 ocena efektów zdrowotnych może zostać obniżona ze względu na różną liczbę pacjentów, którzy zostali ocenieni na początku obserwacji oraz tymi, którzy ukończyli badania (odpowiednio 30 vs 26, 50 vs 40 oraz 68 vs 92). Podsumowując można stwierdzić, że badania mimo pewnych zakłóceń, cechują się wysoką wiarygodnością.

Tab. 53. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej.

Kategoria pytania	Pytanie	Oceniane badanie					
		Gabilian 2021	Van Leeuwen 2022	Van Leeuwen 2023	Assmann 2024	Wood 2024	Zonozi 2024
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*
	Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*	*	*	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*	*	*	*	*	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	**	**	**	**	**

Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	*	*	*	*	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*	*	*	*	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*	*	*	-	-	-
<b>Suma</b>		9	9	9	8	8	8

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, za wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.



# Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 54. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Schirmer 2023	Watanabe 2022	Walters 2020
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np, efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>	Tak	Tak	Tak
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu,</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p>	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Schirmer 2023	Watanabe 2022	Walters 2020
<ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>uzasadnić ograniczenia (np, język),</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>przeszukać rejestry badań,</li> <li>skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> <li>przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.</li> </ul>			
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub</li> <li>dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu,</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>	Nie	Nie	Tak
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacje,</li> <li>interwencje,</li> <li>komparatory,</li> <li>efekty zdrowotne,</li> <li>projekty badań,</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczegółowo opisać populacje,</li> <li>szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>opisać warunki badania,</li> </ul>	Tak	Tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Schirmer 2023	Watanabe 2022	Walters 2020
<ul style="list-style-type: none"> <li>zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>			
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją,</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieukrytej alokacji, oraz</li> <li>braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć),</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania,</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czynników zakłócających, oraz</li> <li>błędu selekcji,</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie, Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>	Nie	Tak	Tak
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją,</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania,</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy,</p>	Tak	Tak	Tak



Ocena jakości badań wtórnych	Schirmer 2023	Watanabe 2022	Walters 2020
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,</li> <li>• osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul>			
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>• jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>• jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>• jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „mate badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>	Nie	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Schirmer 2023	Watanabe 2022	Walters 2020
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu,</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)</li> <li>Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> <li>Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań,</li> <li>Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad, Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie,</li> <li>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu,</li> <li>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</li> </ul> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską,</p>	Krytycznie niska	Niska	Wysoka

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 31,07,2020 r,],

## Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 55. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 56. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych,

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang, *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang, *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang, *confidence interval*)



## Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa Awakopanu (Tavneos) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 6.03.2024r.

### URPL

Brak danych

**FDA [dostęp online: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-drug-adults-rare-form-blood-vessel-inflammation>]**

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zidentyfikowano informacje na temat bezpieczeństwa Awakopanu datowane na 13.10.2021r. Dotyczą one głównie pacjentów, którym nie jest zalecany Awakopan.

Tavneos nie jest zalecany pacjentom z chorobami wątroby i marskością wątroby. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny wykonać badania czynności wątroby pacjenta przed rozpoczęciem stosowania produktu Tavneos i monitorować pacjentów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, Tavneos może powodować obrzęk naczynioruchowy, jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, pacjenci powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu Tavneos. Pacjenci z ciężką reakcją nadwrażliwości na Tavneos lub jego nieaktywne składniki nie mogą przyjmować Tavneos. U pacjentów stosujących Tavneos wystąpiła reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B. Pacjenci z czynnymi, ciężkimi zakażeniami powinni unikać stosowania leku Tavneos.

Najczęstsze działania niepożądane ( $\geq 5\%$ ) to: nudności, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, wysypka, zmęczenie, ból w nadbrzuszu, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i parestezje.

EMA [dostęp online <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tavneos>]

#### 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 awakopaniem, jeśli wartość WBC jest mniejsza niż 3500/ $\mu$ l lub liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500/ $\mu$ l, lub liczba limfocytów jest mniejsza niż 500/ $\mu$ 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 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. 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 awakopaniem zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane 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 hydroksystearynianu

Ten produkt leczniczy zawiera makroglicerolu hydroksystearynian, który może powodować bóle brzucha i biegunkę.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności (23,5%), ból głowy (20,5%), spadek liczby krwinek białych (18,7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,5%), biegunka (15,1%), wymioty (15,1%) oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (15,1%), Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności wątroby (5,4%) oraz zapalenie płuc (4,8%).

**Lareb** [dostęp online: <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=ftatc=L04AJ05&lang=nl&drug=TAVNEOS+%28AVACOPAN%29>]

Liczba powiadomień: 0

Liczba poważnych powiadomień: 0

**MHRA**

Brak danych



**ADRReports**

Patrz rozdział 5.1.1.

**TGA**

Brak danych

## Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w ramach analizy. Wyniki istotne statystycznie oznaczono kolorem zielonym, a te na granicy istotności statystycznej kolorem żółtym.

Tab. 57. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne binarne.

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Remisja w 26. tygodniu	Ogólna	ADVOCATE	120/166 (72,3%)	115/164 (70,1%)	1,11 (0,69; 1,79)	0,6638	0,02 (-0,08; 0,12)	0,6637	-
Trwała remisja w 52. tygodniu	Ogólna	ADVOCATE	109/166 (65,7%)	90/164 (54,9%)	1,57 (1,01; 2,45)	0,0458	0,11 (0,00; 0,21)	0,0440	9,27 (4,70; 347,40)
Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Awakopan + Prednizon n/N (%)	Placebo + Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu	Ogólna	CLEAR	19/22 (86,4%)	14/20 (70,0%)	2,71 (0,58; 12,77)	0,2062	0,16 (-0,08; 0,41)	0,1937	-
Remisja w 12. tygodniu	Ogólna	CLEAR	10/22 (45,5%)	8/20 (40,0%)	1,25 (0,37; 4,26)	0,7214	0,05 (-0,24; 0,35)	0,7207	-
Wczesna remisja w 4. tygodniu i utrzymana do 12. tygodnia	Ogólna	CLEAR	3/22 (13,6%)	1/20 (5,0%)	3,00 (0,29; 31,48)	0,3597	0,09 (-0,09; 0,03)	0,3259	-
Odpowiedź nerkowa w 12. tygodniu	Pacjenci z krwimoczem i albuminurią	CLEAR	10/18 (55,6%)	8/20 (40,0%)	1,88 (0,52; 6,81)	0,3396	0,16 (-0,16; 0,47)	0,3320	-

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Awakopan bez Prednizonu n/N (%)	Placebo + Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu	Ogólna	CLEAR	17/21 (81,0%)	14/20 (70,0%)	1,82 (0,43; 7,76)	0,4175	0,11 (-0,15; 0,37)	0,4123	-
Remisja w 12. tygodniu	Ogólna	CLEAR	7/21 (33,3%)	8/20 (40,0%)	0,75 (0,21; 2,68)	0,6581	-0,067 (-0,36; 0,23)	0,6573	-
Wczesna remisja w 4. tygodniu i utrzymana do 12. tygodnia	Ogólna	CLEAR	6/21 (28,6%)	1/20 (5,0%)	7,60 (0,82; 70,16)	0,0737	0,24 (0,02; 0,45)	0,0321	-
Odpowiedź nerkowa w 12. tygodniu	Pacjenci z krwimoczem i albuminurią	CLEAR	6/18 (33,3%)	8/20 (40,0%)	0,75 (0,20; 2,83)	0,6709	-0,07 (-0,37; 0,24)	0,6692	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)

**Tab. 58. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne ciągłe.**

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Awakopan			Prednizon			Różnica efektu	
			N	Średnia	SEM	N	Średnia	SEM	MD (95% CI)	Wartość p
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS) w 26. tygodniu	154	39,7	3,4	153	56,6	3,4	-16,9 (-26,32; -7,48)	0,0005
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS) w 26. tygodniu	154	11,2	3,5	153	23,4	3,5	-12,2 (-21,90; -2,50)	0,0143
ADVOCATE	Choroba nerek	Zmiana eGFR w 26. tygodniu	121	5,8	1	127	2,9	1	2,9 (0,13; 5,67)	0,0414
ADVOCATE	Choroba nerek	Zmiana eGFR w 52. tygodniu	119	7,3	1	125	4,1	1	3,2 (0,43; 5,97)	0,0245
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana wyniku w ankiecie SF-36 VAS w 26. tygodniu	153	4,45	0,73	147	1,34	0,74	3,11 (1,07; 5,15)	0,0030



Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Awakopan			Prednizon			Różnica efektu	
			N	Średnia	SEM	N	Średnia	SEM	MD (95% CI)	Wartość p
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana wyniku w ankiecie SF-36 VAS w 52. tygodniu	147	4,98	0,74	144	2,63	0,75	2,35 (0,28; 4,42)	0,0265
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 26. tygodniu	153	9,1	1,4	150	5,5	1,4	3,6 (-0,28; 7,48)	0,0700
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu	149	13	1,4	146	7,1	1,4	5,9 (2,02; 9,78)	0,0031
Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Awakopan + Prednizon			Placebo + Prednizon			Różnica efektu	
			N	Średnia	SEM	N	Średnia	SEM	MD (95% CI)	Wartość p
CLEAR	Ogólna	Zmiana BVAS w 12. tygodniu	22	2,6	0,7	20	5,0	1,6	-2,4 (-5,82; 1,02)	0,1770
CLEAR	Ogólna	Zmiana indeksu zniszczenia naczyń w 12. tygodniu	22	1,2	0,3	20	1,8	0,4	-0,6 (-1,58; 0,38)	0,2372
CLEAR	Ogólna	Zmiana eGFR w 12. tygodniu	22	56,2	4,3	20	52,8	3,6	3,4 (-7,59; 14,39)	0,5478
Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Awakopan bez Prednizonu			Placebo + Prednizon			Różnica efektu	
			N	Średnia	SEM	N	Średnia	SEM	MD (95% CI)	Wartość p
CLEAR	Ogólna	Zmiana BVAS w 12. tygodniu	21	3,6	1,1	20	5,0	1,6	-1,4 (-5,21; 2,41)	0,4752
CLEAR	Ogólna	Zmiana indeksu zniszczenia naczyń w 12. tygodniu	21	0,8	0,3	20	1,8	0,4	-1 (-1,98; -0,02)	0,0525
CLEAR	Ogólna	Zmiana eGFR w 12. tygodniu	21	56,1	5,2	20	52,8	3,6	3,3 (-9,1; 15,7)	0,6048

SEM - błąd standardowy (ang. standard error of measurement); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami.

**Tab. 59. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji - RCT**

Punkt końcowy	ADVOCATE		CLEAR	
	Awakopan (N=166) n/N (%)	Prednizon (N=164) n/N (%)	Awakopan bez Prednionu (N=22) n/N (%)	Placebo + Prednizon (N=23) n/N (%)
Każde zdarzenie niepożądane	164 (98,8)	161 (98,2)	21 (96)	21 (91)
Ciężkie zdarzenie niepożądane	39 (23,5)	41 (25,0)	b.d.	b.d.
Zdarzenie niepożądane zagrażające życiu	8 (4,8)	14 (8,5)	b.d.	b.d.
Śmierć	2 (1,2)	4 (2,4)	b.d.	b.d.
Każde poważne zdarzenie niepożądane	70 (42,2)	74 (45,1)	8 (36)	4 (17)
Każde poważne zdarzenie związane z zaostrzeniem zapalenia naczyń	17 (10,2)	23 (14,0)	3 (14)	1(4)
Każde poważne zdarzenie niezwiązane z zaostrzeniem zapalenia naczyń	62 (37,3)	64 (39,0)	b.d.	b.d.
Przerwanie leczenia próbnego z powodu zdarzenia niepożądanego	26 (15,7)	29 (17,7)	b.d.	b.d.
Jakakolwiek infekcja	113 (68,1)	124 (75,6)	1 (5)	1(4)
Każda poważna infekcja	22 (13,3)	25 (15,2)	b.d.	b.d.
Każda poważna infekcja oportunistyczna	6 (3,6)	11 (6,7)	b.d.	b.d.
Śmierć z powodu infekcji	1 (0,6)	2 (1,2)	b.d.	b.d.
Infekcja zagrażająca życiu	1 (0,6)	2 (1,2)	b.d.	b.d.
Poważne zdarzenie niepożądane w postaci nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby	9 (5,4)	6 (3,7)	b.d.	b.d.
Wszelkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	110 (66,3)	132 (80,5)	11 (50)	15 (65)
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	72 (43,4)	85 (51,8)	8 (36)	5 (26)
Zakaźne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	22 (13,3)	25 (1,2)	1 (5)	1 (4)
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	3 (1,8)	4 (2,4)	b.d.	b.d.
Psychologiczne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	27 (16,3)	39 (23,8)	1 (5)	6 (26)
Endokrynologiczne lub metaboliczne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	23 (13,9)	48 (29,3)	b.d.	b.d.

Punkt końcowy	ADVOCATE		CLEAR	
	Awakopan (N=166) n/N (%)	Prednizon (N=164) n/N (%)	Awakopan bez Prednionu (N=22) n/N (%)	Placebo + Prednizon (N=23) n/N (%)
Dermatologiczne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	14 (8,4)	28 (17,1)	b.d.	b.d.
Mięśniowo-szkieletowe zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	19 (11,4)	21 (12,8)	0	1 (4)
Okulistyczne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	7 (4,2)	12 (7,3)	0	1 (4)
Każde zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami, ocenione przez badaczy	107 (64,5)	131 (79,9)	b.d.	b.d.
Każde poważne zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z prednizonem, ocenione przez badaczy	11 (6,6)	24 (14,6)	b.d.	b.d.
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia 3 lub wyższego	b.d.	b.d.	0	0
	b.d.	b.d.	0	0
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
	b.d.	b.d.	0	1 (4)
	b.d.	b.d.	0	1 (4)
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
Jakiegokolwiek poważne zdarzenia niepożądane	b.d.	b.d.	0	1(4)
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
	b.d.	b.d.	0	1(4)
	b.d.	b.d.	0	0
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
	b.d.	b.d.	0	0
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
Potencjalne działania niepożądane związane z glikokortykosteroidami	b.d.	b.d.	1 (5)	4 (17)
	b.d.	b.d.	0	2 (9)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	b.d.	b.d.	3 (14)	1 (4)
	b.d.	b.d.	3 (14)	0
	b.d.	b.d.	1 (5)	1 (4)



Punkt końcowy	ADVOCATE		CLEAR	
	Awakopan (N=166) n/N (%)	Prednizon (N=164) n/N (%)	Awakopan bez Prednionu (N=22) n/N (%)	Placebo + Prednizon (N=23) n/N (%)
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
	b.d.	b.d.	0	0
Nadciśnienie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Obrzęk obwodowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wybroczyny	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Reakcja związana z infuzją	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Bezsenna	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Mdłości	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból jamy ustnej i gardła	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból stawów	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Biegunka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zawroty głowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Upadek	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zmęczenie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Bębnica	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból głowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból mięśni	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Tachykardia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Krwawienie z nosa	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dyskomfort zatok przynosowych	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Strupień woszczykowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Przyrost masy ciała	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Tab. 60. Wyniki z zakresu skuteczności - RCT - zmienne binarne

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Remisja w 26. tygodniu	Ogólna	ADVOCATE	120/166 (72,3%)	115/164 (70,1%)	1,11 (0,69; 1,79)	0,6638	0,02 (-0,08; 0,12)	0,6637	-
Trwała remisja w 52. tygodniu	Ogólna	ADVOCATE	109/166 (65,7%)	90/164 (54,9%)	1,57 (1,01; 2,45)	0,0458	0,11 (0,00; 0,21)	0,0440	9,27 (4,70; 347,40)
Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Awakopan + Prednizon n/N (%)	Placebo + Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu	Ogólna	CLEAR	19/22 (86,4%)	14/20 (70,0%)	2,71 (0,58; 12,77)	0,2062	0,16 (-0,08; 0,41)	0,1937	-
Remisja w 12. Tygodniu	Ogólna	CLEAR	10/22 (45,5%)	8/20 (40,0%)	1,25 (0,37; 4,26)	0,7214	0,05 (-0,24; 0,35)	0,7207	-
Wczesna remisja w 4. tygodniu i utrzymana do 12. tygodnia	Ogólna	CLEAR	3/22 (13,6%)	1/20 (5,0%)	3,00 (0,29; 31,48)	0,3597	0,09 (-0,09; 0,03)	0,3259	-
Odpowiedź nerkowa w 12. tygodniu	Pacjenci z krwimoczem i albuminurią	CLEAR	10/18 (55,6%)	8/20 (40,0%)	1,88 (0,52; 6,81)	0,3396	0,16 (-0,16; 0,47)	0,3320	-
Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Awakopan bez Prednizonu n/N (%)	Placebo + Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu	Ogólna	CLEAR	17/21 (81,0%)	14/20 (70,0%)	1,82 (0,43; 7,76)	0,4175	0,11 (-0,15; 0,37)	0,4123	-
Remisja w 12. tygodniu	Ogólna	CLEAR	7/21 (33,3%)	8/20 (40,0%)	0,75 (0,21; 2,68)	0,6581	-0,067 (-0,36; 0,23)	0,6573	-
Wczesna remisja w 4. tygodniu i utrzymana do 12. tygodnia	Ogólna	CLEAR	6/21 (28,6%)	1/20 (5,0%)	7,60 (0,82; 70,16)	0,0737	0,24 (0,02; 0,45)	0,0321	-



Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Awakopan n/N (%)	Prednizon n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź nerkowa w 12. tygodniu	Pacjenci z krwiomoczem i albuminurią	CLEAR	6/18 (33,3%)	8/20 (40,0%)	0,75 (0,20; 2,83)	0,6709	-0,07 (-0,37; 0,24)	0,6692	-
Punkt końcowy	Populacja	Badanie	Awakopan + SOC n/N (%)	Placebo + SOC n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu	Ogólna	CLASSIC	12/15 (80,0%)	11/13 (84,6%)	0,73 (0,10; 5,20)	0,7511	-0,05 (-0,33; 0,24)	0,7483	-
Wczesna remisja w 4. tygodniu i utrzymana do 12. tygodnia	Ogólna	CLASSIC	3/15 (20,0%)	2/13 (15,4%)	1,38 (0,19; 9,83)	0,7511	0,05 (-0,24; 0,33)	0,7483	-
Remisja w 12. tygodniu	Ogólna	CLASSIC	7/15 (46,7%)	7/13 (53,8%)	0,75 (0,17; 3,33)	0,7050	-0,07 (-0,44; 0,30)	0,7040	-

OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)

**Tab. 61. Wyniki z zakresu skuteczności - RCT - zmienne ciągłe**

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Awakopan			Prednizon			Różnica efektu	
			N	Średnia	SEM	N	Średnia	SEM	MD (95% CI)	Wartość p
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS) w 26. tygodniu	154	39,7	3,4	153	56,6	3,4	-16,9(-26,32; -7,48)	0,0005
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS) w 26. tygodniu	154	11,2	3,5	153	23,4	3,5	-12,2 (-21,90; -2,50)	0,0143
ADVOCATE	Choroba nerek	Zmiana eGFR w 26. tygodniu	121	5,8	1	127	2,9	1	2,9 (0,13; 5,67)	0,0414
ADVOCATE	Choroba nerek	Zmiana eGFR w 52. tygodniu	119	7,3	1	125	4,1	1	3,2 (0,43; 5,97)	0,0245
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana wyniku w ankiecie SF-36 VAS w 26. tygodniu	153	4,45	0,73	147	1,34	0,74	3,11 (1,07; 5,15)	0,0030



Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Awakopan			Prednizon			Różnica efektu	
			N	Średnia	SEM	N	Średnia	SEM	MD (95% CI)	Wartość p
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana wyniku w ankiecie SF-36 VAS w 52. tygodniu	147	4,98	0,74	144	2,63	0,75	2,35 (0,28; 4,42)	0,0265
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 26. tygodniu	153	9,1	1,4	150	5,5	1,4	3,6 (-0,28; 7,48)	0,0700
ADVOCATE	Ogólna	Zmiana wyniku w ankiecie EQ-5D-5L VAS w 52. tygodniu	149	13	1,4	146	7,1	1,4	5,9 (2,02; 9,78)	0,0031
Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Awakopan + Prednizon			Placebo + Prednizon			Różnica efektu	
			N	Średnia	SEM	N	Średnia	SEM	MD (95% CI)	Wartość p
CLEAR	Ogólna	Zmiana BVAS w 12. tygodniu	22	2,6	0,7	20	5,0	1,6	-2,4 (-5,82; 1,02)	0,1770
CLEAR	Ogólna	Zmiana indeksu zniszczenia naczyń w 12. tygodniu	22	1,2	0,3	20	1,8	0,4	-0,6 (-1,58; 0,38)	0,2372
CLEAR	Ogólna	Zmiana eGFR w 12. tygodniu	22	56,2	4,3	20	52,8	3,6	3,4 (-7,59; 14,39)	0,5478
Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Awakopan bez Prednizonu			Placebo + Prednizon			Różnica efektu	
			N	Średnia	SEM	N	Średnia	SEM	MD (95% CI)	Wartość p
CLEAR	Ogólna	Zmiana BVAS w 12. tygodniu	21	3,6	1,1	20	5,0	1,6	-1,4 (-5,21; 2,41)	0,4752
CLEAR	Ogólna	Zmiana indeksu zniszczenia naczyń w 12. tygodniu	21	0,8	0,3	20	1,8	0,4	-1 (-1,98; -0,02)	0,0525
CLEAR	Ogólna	Zmiana eGFR w 12. tygodniu	21	56,1	5,2	20	52,8	3,6	3,3 (-9,1; 15,7)	0,6048

SEM - błąd standardowy (ang. standard error of measurement); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami.

**Tab. 62. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji - RCT**

Punkt końcowy	ADVOCATE		CLEAR	
	Awakopan (N=166) n/N (%)	Prednizon (N=164) n/N (%)	Awakopan bez Prednizonu (N=22) n/N (%)	Placebo + Prednizon (N=23) n/N (%)
Każde zdarzenie niepożądane	164 (98,8)	161 (98,2)	21 (96)	21 (91)
Ciężkie zdarzenie niepożądane	39 (23,5)	41 (25,0)	b.d.	b.d.
Zdarzenie niepożądane zagrażające życiu	8 (4,8)	14 (8,5)	b.d.	b.d.
Śmierć	2 (1,2)	4 (2,4)	b.d.	b.d.
Każde poważne zdarzenie niepożądane	70 (42,2)	74 (45,1)	8 (36)	4 (17)

Punkt końcowy	ADVOCATE		CLEAR	
	Awakopan (N=166) n/N (%)	Prednizon (N=164) n/N (%)	Awakopan bez Prednionu (N=22) n/N (%)	Placebo + Prednizon (N=23) n/N (%)
Każde poważne zdarzenie związane z zaostrzeniem zapalenia naczyń	17 (10,2)	23 (14,0)	3 (14)	1(4)
Każde poważne zdarzenie niezwiązane z zaostrzeniem zapalenia naczyń	62 (37,3)	64 (39,0)	b.d.	b.d.
Przerwanie leczenia próbnego z powodu zdarzenia niepożądanego	26 (15,7)	29 (17,7)	b.d.	b.d.
Jakakolwiek infekcja	113 (68,1)	124 (75,6)	1 (5)	1(4)
Każda poważna infekcja	22 (13,3)	25 (15,2)	b.d.	b.d.
Każda poważna infekcja oportunistyczna	6 (3,6)	11 (6,7)	b.d.	b.d.
Śmierć z powodu infekcji	1 (0,6)	2 (1,2)	b.d.	b.d.
Infekcja zagrażająca życiu	1 (0,6)	2 (1,2)	b.d.	b.d.
Poważne zdarzenie niepożądane w postaci nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby	9 (5,4)	6 (3,7)	b.d.	b.d.
Wszelkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	110 (66,3)	132 (80,5)	11 (50)	15 (65)
Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	72 (43,4)	85 (51,8)	8 (36)	5 (26)
Zakaźne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	22 (13,3)	25 (1,2)	1 (5)	1 (4)
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	3 (1,8)	4 (2,4)	b.d.	b.d.
Psychologiczne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	27 (16,3)	39 (23,8)	1 (5)	6 (26)
Endokrynologiczne lub metaboliczne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	23 (13,9)	48 (29,3)	b.d.	b.d.
Dermatologiczne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	14 (8,4)	28 (17,1)	b.d.	b.d.
Mięśniowo-szkieletowe zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	19 (11,4)	21 (12,8)	0	1 (4)
Okulistyczne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami	7 (4,2)	12 (7,3)	0	1 (4)
Każde zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z glikokortykosteroidami, ocenione przez badaczy	107 (64,5)	131 (79,9)	b.d.	b.d.
Każde poważne zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z prednizonem, ocenione przez badaczy	11 (6,6)	24 (14,6)	b.d.	b.d.
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia 3 lub wyższego	b.d.	b.d.	0	0
	b.d.	b.d.	0	0
	b.d.	b.d.	1 (5)	0



Punkt końcowy	ADVOCATE		CLEAR	
	Awakopan (N=166) n/N (%)	Prednizon (N=164) n/N (%)	Awakopan bez Prednionu (N=22) n/N (%)	Placebo + Prednizon (N=23) n/N (%)
	b.d.	b.d.	0	1 (4)
	b.d.	b.d.	0	1 (4)
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
Jakiegokolwiek poważne zdarzenia niepożądane	b.d.	b.d.	0	1(4)
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
	b.d.	b.d.	0	1(4)
	b.d.	b.d.	0	0
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
	b.d.	b.d.	0	0
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
Potencjalne działania niepożądane związane z glikokortykosteroidami	b.d.	b.d.	1 (5)	4 (17)
	b.d.	b.d.	0	2 (9)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	b.d.	b.d.	3 (14)	1 (4)
	b.d.	b.d.	3 (14)	0
	b.d.	b.d.	1 (5)	1 (4)
	b.d.	b.d.	1 (5)	0
	b.d.	b.d.	0	0
Nadciśnienie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Obrzęk obwodowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Wybroczyny	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Reakcja związana z infuzją	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Bezsenność	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Mdłości	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból jamy ustnej i gardła	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból stawów	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.



Punkt końcowy	ADVOCATE		CLEAR	
	Awakopan (N=166) n/N (%)	Prednizon (N=164) n/N (%)	Awakopan bez Prednionu (N=22) n/N (%)	Placebo + Prednizon (N=23) n/N (%)
Biegunka	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zawroty głowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Upadek	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zmęczenie	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Bębnica	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból głowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból mięśni	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Tachykardia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Krwawienie z nosa	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dyskomfort zatok przynosowych	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Strupień woszczykowy	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Przyrost masy ciała	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [PRISMA 2020]. .....	21
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [PRISMA 2020]. .....	23
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020]. .....	25
Rys. 4. Liczba pacjentów z remisją w 12. lub 26. tygodniu - wyniki metaanalizy dla OR. ..	37
Rys. 5. Liczba pacjentów z remisją w 12. lub 26. tygodniu - wyniki metaanalizy dla RD. ..	37
Rys. 6. Zmiana eGFR w 12.-26. tygodniu. ....	39
Rys. 7. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane - wynik metaanalizy dla OR. ....	43
Rys. 8. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane - wynik metaanalizy dla RD.....	43
Rys. 9. Jakiegokolwiek poważne zdarzenia niepożądane - wynik metaanalizy dla OR. ....	43
Rys. 10. Jakiegokolwiek poważne zdarzenia niepożądane - wynik metaanalizy dla RD. ....	43
Rys. 11. Zgon - wynik metaanalizy dla OR.....	44
Rys. 12. Zgon - wynik metaanalizy dla RD.....	44
Rys. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane. ....	97
Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo. ....	98

## Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne. ....	9
Tab. 2. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe.....	10
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	12
Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. ....	15
Tab. 5. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. ....	16
Tab. 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....	17
Tab. 7. Opracowania wtórne. ....	26
Tab. 8. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. ....	30
Tab. 9. Liczba pacjentów z remisją w 12. lub 26. tygodniu .....	36
Tab. 10. Liczba pacjentów z trwałą remisją w 52. tygodniu.....	37
Tab. 11. Wczesna remisja w 4. tygodniu i utrzymana do 12. tygodnia .....	38
Tab. 12. Odpowiedź na leczenie według BVAS w 12. tygodniu.....	38
Tab. 13. Zmiana wskaźnika skumulowanej toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-CWS) w 26. tygodniu.....	38
Tab. 14. Zmiana łącznej oceny poprawy toksyczności glikokortykosteroidów (GTI-AIS) w 26. tygodniu .....	39
Tab. 15. Zmiana eGFR w 12.-26. Tygodniu.....	39
Tab. 16. Zmiana eGFR w 52. tygodniu .....	40
Tab. 17. Zmiana wyniku VAS.....	40
Tab. 18. Zdarzenia niepożądane .....	41
Tab. 19. Wyniki z post-hoc Merkel 2022. ....	44
Tab. 20. Wyniki komponentu fizycznego oraz psychicznego SF-36 w badaniu ADVOCATE....	45
Tab. 21. Wartości użyteczności w badaniu ADVOCATE. ....	45
Tab. 22. Ośiem domen zdrowia kwestionariusza SF-36.....	46
Tab. 23. Wyniki komponentu fizycznego oraz psychicznego SF-36 w badaniu ADVOCATE. ..	47
Tab. 24. Wyniki domeny SF-36 w 26 i 52 tygodniu. ....	48
Tab. 25. Wartości użyteczności oraz EQ-5D-5L VAS w badaniu ADVOCATE. ....	50
Tab. 26. Wyniki czynności nerek u pacjentów z eGFR $\leq 20$ ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> w badaniu ADVOCATE. ....	51
Tab. 27. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wśród pacjentów z eGFR $\leq 20$ ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> w badaniu ADVOCATE. ....	52
Tab. 28. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 06.03.2024 r.) [ <i>adrreports.eu</i> ].....	53
Tab. 29. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na) [ <i>vigiaccess.org</i> ].....	54



Tab. 30. Charakterystyka i wyniki badania z zakresu efektywności praktycznej. ....	57
Tab. 31. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne.....	66
Tab. 32. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe. ....	67
Tab. 33. Opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych. ....	69
Tab. 34. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile).....	72
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 04.03.2024 r. ....	75
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 04.03.2024 r.....	75
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych w bazie Embase, 04.03.2024 r.....	76
Tab. 38. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. ....	77
Tab. 39. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	77
Tab. 40. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne. ....	78
Tab. 41. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.....	79
Tab. 42. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	79
Tab. 43. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....	80
Tab. 44. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. ....	86
Tab. 45. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	86
Tab. 46. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	87
Tab. 47. Wyjściowe dane demograficzne.....	89
Tab. 48. Wyjściowe dane demograficzne c.d. ....	90
Tab. 49. Wyjściowe dane demograficzne c.d. ....	90
Tab. 50. Przyczyny nieukończenia badania. ....	91
Tab. 51. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	92
Tab. 52. Metodyka badań. ....	95
Tab. 53. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań efektywności praktycznej. ....	98
Tab. 54. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	100
Tab. 55. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....	105
Tab. 56. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych, ....	105
Tab. 57. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne binarne.....	110
Tab. 58. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne ciągłe.....	111
Tab. 59. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji - RCT .....	113
Tab. 60. Wyniki z zakresu skuteczności - RCT - zmienne binarne.....	116

Tab. 61. Wyniki z zakresu skuteczności - RCT - zmienne ciągłe .....	117
Tab. 62. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji - RCT .....	118

## Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. 2016, Warszawa, sierpień 2016, <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2024].
- Assmann 2024** Assmann G., El-Baraa A., Peter K., Ryszard T., Joerg R., Schmidt M., & Lamprecht P. (2024). Avacopan in ANCA-associated vasculitis received intensified induction therapy with cyclophosphamide plus rituximab - retrospective observation two-centre study of 30 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(Supplement 1), 1962. [https://ard.bmj.com/content/83/Suppl\\_1/1962.1](https://ard.bmj.com/content/83/Suppl_1/1962.1) [Dostęp: 01.10.2024].
- Charakterystyka produktu leczniczego** Charakterystyka produktu leczniczego Tavneos. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tavneos>
- Cortazar 2023** Cortazar F.B., Niles J.L., Jayne D.R.W., Merkel P.A., Yue H., Schall T.J., Bekker P., Peh C.A., Chakera A., Cooper B., Kurtkoti J., Langguth D., Levidiotis V., Luxton G., Mount P., Mudge D., Noble E., Phoon R., Ranganathan D., Wasko M.C. (2023). Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney International Reports*, 8(4), 860-870.
- EMA 2012** European Medicines Agency, Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137127.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf)
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry, December 2018.
- Gabilan 2021** Gabilan C. Pfirmann P. Ribes D. Rigotherier C. Chauveau D. Casemayou A. Huart A. Schanstra J. Colombat M. Faguer S. Belliere J. Awacopan as First-Line Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Steroid-Sparing Option, *Kidney Int Rep*, 2022 Jan 30;7(5):1115-1118.
- Jayne 2017** Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesar V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P; CLEAR Study Group, Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis, *J Am Soc Nephrol*, 2017 Sep;28(9):2756-2767.
- Jayne 2021** Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group, Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis, *N Engl J Med*, 2021 Feb 18;384(7):599-609.
- Merkel 2020** Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, Pagnoux C, Potarca A, Schall TJ, Bekker P; CLASSIC Investigators, Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, *ACR Open Rheumatol*, 2020 Nov;2(11):662-671.
- Merkel 2022** Merkel, P., Yue, H., DeGoma, E., Bekker, P., & Jayne, D. (2022). Effect of avacopan on relapse rates and relapse-free time in patients with ANCA-associated vasculitis, results of the phase 3 ADVOCATE study (CN-02460273). 81, 120. [https://ard.bmj.com/content/81/Suppl\\_1/120](https://ard.bmj.com/content/81/Suppl_1/120) [Dostęp: 01.10.2024].
- Pagnoux 2008** Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Lambert M, Le Noach J, Khellaf M, Merrien D, Puéchal X, Vinzio S, Cohen P, Mouthon L, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study



- Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008 Dec 25;359(26):2790-803.
- PRISMA 2020** PRISMA 2020. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [Dostęp: 01.10.2024]
- Schirmer 2023** Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Luqmani RA, Tomasson G. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1-treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *RMD Open.* 2023 Jul;9(3):e003082.
- Strand 2021** Strand, V., Bekker, P., Yue, H., Jayne, D., & Merkel, P. (2021). The effect of treatment with the complement C5A receptor inhibitor avacopan on health-related quality of life in ANCA-associated vasculitis (CN-02372516). 73 (SUPPL 9), 1990-1992. <https://acrabstracts.org/abstract/the-effect-of-treatment-with-the-complement-c5a-receptor-inhibitor-avacopan-on-health-related-quality-of-life-in-anca-associated-vasculitis/#:~:text=Strand%20V,%20Bekker%20P,%20Yue%20H,%20Jayne%20D,%20Merkel%20P.> [Dostęp: 01.10.2024]
- Strand 2023** Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA; ADVOCATE Study Group. The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol.* 2023 Aug;5(8):e451-e460.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- van Leeuwen 2022** Jolijn R. van Leeuwen , Obbo W. Bredewold , Laura S. van Dam , Stella L. Werkman , Jacqueline T. Jonker , Miranda Geelhoed , Antonius P.M. Langeveld , Hilde H.F. Remmelts , Maud M. van den Broecke, Argho Ray , Ton J. Rabelink and Y.K. Onno Teng, Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, *Kidney International Reports* 2022 7:3 (624-628).
- van Leeuwen 2023** van Leeuwen JR, Popov T, Obergfell A, Rabelink TJ, Teng YKO. Preliminary Assessment of Safety and Tolerability of Avacopan During the Early Access Program for ANCA-Associated Vasculitis. *Biologics.* 2023 Jan 25;17:11-14 .
- Walters 2020** Walters, Willis, Cooper, Craig, Interventions for renal vasculitis in adults, *Cochrane Database of Systematic Reviews*
- Watanabe 2022** Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M, Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis, *Mod Rheumatol*, 2022 Sep 16:roac114.
- Wood 2024** Wood S., Khan F.A., Aslam A., Mahmood F., Aung Din B.N.R., Tran G., Reddy H., Sultan S., Bissell L.A., Freeston J., Barr A., Ford H., Morgan A.W., Vital E.M., Dunn E., Dass S., Bansal T., Heaney J., & MD Yusof M.Y. (2024). Real world use and outcomes of avacopan for ANCA-associated vasculitis differ from clinical trials: a multicentre UK cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(Supplement 1), 382-383. [https://ard.bmj.com/content/83/Suppl\\_1/382](https://ard.bmj.com/content/83/Suppl_1/382) [Dostęp: 01.10.2024]
- Zonozi 2024** Zonozi R., Aqeel F., Le D., Cortazar F.B., Thaker J., Zabala Ramirez M.J., Sattui Cortes S.E., Attieh R.M., Chung M., Bulbin D.H., Shaikh A., Guaman K., Ford J., Diffie C., Gewurz-Singer O., Sauvage G., Jeyabalan A., Geara A., Ayoub I., Geetha D. (2024). Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney International Reports*, 9(6), 1783-1791.

