

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## TAVNEOS (DCI AVACOPANO)

*Tavneos, em associação com um regime de rituximab ou ciclofosfamida, está indicado para o tratamento de doentes adultos com granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (PAM) nas suas formas graves e ativas.*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

06/06/2025

Tavneos (DCI avacopano)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 26/05/2025

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** avacopano

**Nome do medicamento:** Tavneos

**Apresentação(ões):** 180 unidades, cápsula, 10 mg, nº registo 5831920

**Titular da AIM:** Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France SASU

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tavneos, em associação com um regime de rituximab ou ciclofosfamida, está indicado para o tratamento de doentes adultos com granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (PAM) nas suas formas graves e ativas.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Tavneos (avacopna) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento em associação com um regime de rituximab ou ciclofosfamida, está indicado para o tratamento de doentes adultos com granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (PAM) nas suas formas graves e ativas.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida em relação a prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Tavneos (DCI avacopano), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

As vasculites associadas a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) são doenças raras, multissistémicas, com elevada morbilidade e mortalidade, que se caracterizam pela inflamação necrotizante de vasos de pequeno calibre.

Sob a designação de vasculites associadas a ANCA (VAA) englobam-se três entidades: Granulomatose com Poliangeíte (GPA), anteriormente conhecida pelo epónimo Granulomatose de Wegener, Poliangeíte Microscópica (PAM) e Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA, síndrome de Churg-Strauss).

Não é conhecida a sua prevalência em Portugal, mas dados internacionais estimam a prevalência de VAA em 46-184 por milhão e a incidência de GPA e de PAM em 2.1-14.4 e 2.4 -10.1 casos por milhão, respetivamente. Nas últimas décadas a incidência destas vasculites tem vindo a aumentar.

As VAA iniciam-se geralmente entre a 5ª e 7ª décadas de vida, afetam igualmente homens e mulheres e apresentam na sua evolução recidivas frequentes. O quadro clínico é muito variado, mas as diferentes VAA partilham entre si manifestações clínicas. Para além de queixas sistémicas, os doentes podem apresentar envolvimento renal, ORL, pulmonar, neurológico, cutâneo, músculo-esquelético, cardíaco ou ocular. A GPA e a MPA têm em comum o envolvimento renal que tipicamente é uma glomerulonefrite necrotizante pauci-imune e, se não tratada, pode evoluir rapidamente para doença renal terminal.

Com a introdução de corticoterapia e ciclofosfamida na década de 1960, o prognóstico vital das AAV melhorou, mas estes doentes ainda têm uma mortalidade 2.6 vezes (IC 95% 2.2-3.1) superior à população geral. A sobrevida reportada da GPA a 1, 5 e 10 anos situa-se em 81%-95%, 73%-83% e 55%-75%, respetivamente.

Entre as principais causas de morte estão a doença cardiovascular e as complicações relacionadas com o tratamento (infecções, neoplasias), sendo as complicações graves da própria vasculite (por ex. envolvimento renal ou hemorragia alveolar) uma causa de morte atualmente menos frequente.

Embora a sobrevida seja atualmente superior ao que se verificava há duas décadas atrás, 20-30% dos doentes desenvolve doença renal terminal após 5 anos, uma proporção substancial de doentes fica

incapaz para o desempenho da sua atividade laboral ou diminui a produtividade. O impacto das VAA na atividade laboral manteve-se idêntico ao longo das últimas décadas.

Apesar do melhor prognóstico destes doentes, as VAA continuam a ter um excesso de mortalidade, nomeadamente relacionada com a terapêutica, existindo uma necessidade não preenchida de tratamentos mais eficazes e mais seguros.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O avacopano é um antagonista seletivo do recetor do complemento humano 5a (C5aR1 ou CD88) e inibe competitivamente a interação entre o C5aR1 e a anafilatoxina C5a. O bloqueio específico e seletivo de C5aR1 pelo avacopano reduz os efeitos pró-inflamatórios do C5a, que incluem ativação e migração de neutrófilos e aderência a sítios de inflamação de pequenos vasos sanguíneos, retração das células endoteliais vasculares e permeabilidade.

O objetivo do tratamento das VAA é alcançar uma remissão sustentada e minimizar as lesões sequelares, sendo para isso usados na prática clínica glucocorticoides, imunossuppressores e o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab).

O paradigma do tratamento consiste em duas fases: indução de remissão e manutenção dessa remissão. A escolha dos fármacos para a indução e manutenção é feita de acordo com a gravidade clínica. O tratamento de indução é realizado até se alcançar a remissão, tipicamente 3 a 6 meses. A duração ideal do tratamento de manutenção não está completamente estabelecida, devendo ser suficientemente longa de modo a minimizar as recidivas, mas simultaneamente minimizar exposição a fármacos com pior perfil de segurança.

Na doença grave o tratamento de indução recomendado consiste na combinação de glucocorticoides em dose alta com ciclofosfamida ou rituximab. Para a manutenção recomenda-se glucocorticoides em dose baixa em associação com azatioprina, rituximab, metotrexato ou micofenolato de mofetil.

O tratamento da granulomatose com poliangeíte e da poliangeíte microscópica consiste num período de indução com duração de cerca de 6 meses, seguido de um período de manutenção durante pelo menos 24 meses após obtida a remissão. Assim, o tratamento de cada doente terá uma duração previsível de pelo menos 30 meses.

Avacopano destina-se a doentes com GPA ou PAM grave, diagnosticados de novo ou com recidivas severas que justificam (re)tratamento com ciclofosfamida ou rituximab.

Não é conhecida a incidência destas vasculites em Portugal, mas tendo por base dados internacionais a incidência de GPA e de PAM situa-se em 2,1-14,4 e 2,4 -10,1 casos por milhão, respetivamente.

Tavneos (DCI avacopano)

Praticamente todos os doentes com PAM e cerca de 70% dos doentes com GPA apresentam envolvimento renal com critérios de gravidade. As recidivas são frequentes, cerca de 38% em 5 anos.

Tendo por base estes dados, poderão existir entre 40 a 190 doentes por ano elegíveis para tratamento com avacopano.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de avacopano “em associação com um regime de rituximab ou ciclofosfamida, está indicado para o tratamento de doentes adultos com granulomatose com poliangeíte ou poliangeíte microscópica nas suas formas graves e ativas”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de avacopano.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com granulomatose com poliangeíte ou poliangeíte microscópica nas suas formas graves e ativas	Avacopano + rituximab ou ciclofosfamida	Corticosteróides + rituximab ou ciclofosfamida

Tabela 2: *Termos de comparação*<sup>1</sup>

<p>Termos de comparação</p>	<p>Medicamento em avaliação</p>	<p><b>Tratamento de indução</b></p> <p>avacopano 3x10 mg duas vezes dia (oral)</p> <p>+ ciclofosfamida 2 mg/kg/dia, (oral) 3-6 meses ou 15 mg/kg, IV a cada 2 semanas (3 doses) seguidas de 15 mg/kg, IV a cada 3 semanas (pelo menos 3 doses)</p> <p>ou</p> <p>+ rituximab 1000 mg, IV (duas tomas com intervalo de 2 semanas) ou 375 mg/m<sup>2</sup> (IV) semanal (4 doses)</p> <p><b>Tratamento de manutenção</b></p> <p>avacopano 3x10 mg duas vezes dia (oral)</p> <p>+ metotrexato até 25 mg/semana (SC ou oral)</p> <p>ou + azatioprina até 2 mg/kg/dia (oral)</p> <p>ou + micofenolato de mofetil até 1500 mg (oral) duas vezes por dia</p> <p>ou + rituximab 500 mg (IV) a cada 6 meses</p>
<p>Medicamento comparador</p>		<p><b>Tratamento de indução</b></p> <p>prednisolona 1 mg/kg/ dia (oral)</p> <p>+ ciclofosfamida 2 mg/kg/dia, oral (3-6 meses) ou 15 mg/kg, IV a cada 2 semanas (3 doses) seguidas de 15 mg/kg, IV a cada 3 semanas (pelo menos 3 doses)</p> <p>ou</p> <p>+ rituximab 1000 mg, IV (duas tomas com intervalo de 2 semanas) ou 375 mg/m<sup>2</sup> (IV) semanal (4 doses)</p> <p><b>Tratamento de manutenção</b></p> <p>prednisolona (oral) em esquema de redução de dose de acordo com a clínica</p> <p>+ metotrexato até 25 mg/semana (SC ou oral)</p> <p>ou + azatioprina até 2 mg/kg/dia (oral)</p> <p>ou + micofenolato de mofetil até 1500 mg (oral) duas vezes por dia</p> <p>ou + rituximab 500 mg (IV) a cada 6 meses</p>

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidas encontram-se na Tabela 3. Classificaram-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

**Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância**

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Qualidade de vida	9	Crítico
Remissão sustentada da doença	8	Crítico
Terapêutica de substituição da função renal	8	Crítico
Manifestações clínicas da vasculite (ex: índice composto)	7	Crítico
Função renal	6	Importante
Níveis de ANCA	5	Importante
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítico
Abandono do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos graves	7	Crítico
Eventos adversos	5	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) submeteu um único estudo (estudo CL010\_168)<sup>2-3</sup> para suportar o benefício adicional de avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida em comparação com prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida.

O estudo CL010\_168<sup>2-3</sup>, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 143 centros de 20 países (Portugal não participou), que incluiu 331 doentes adultos com vasculite associada a ANCA, em que o tratamento com ciclofosfamida ou rituximab fosse considerado necessário, com o diagnóstico de granulomatose com poliangéite ou poliangéite microscópica, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 166), ou prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 165), e avaliou a proporção de doentes com remissão da doença nas semanas 26 e 52.

Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

O TAIM submeteu um único estudo (estudo CL010\_168)<sup>2-3</sup> para suportar o benefício adicional de avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida em comparação com prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida.

O estudo CL010\_168<sup>2-3</sup>, foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 143 centros de 20 países (Portugal não participou), que incluiu 331 doentes adultos com vasculite associada a ANCA, em que o tratamento com ciclofosfamida ou rituximab fosse considerado necessário, com o diagnóstico de granulomatose com poliangéite ou poliangéite microscópica, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 166), ou prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 165), e avaliou a proporção de doentes com remissão da doença nas semanas 26 e 52.

Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

## Estudo CL010\_168<sup>2-3</sup>

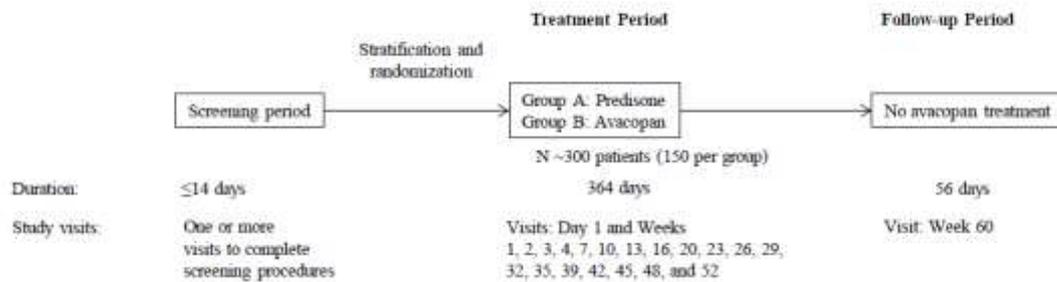
### *Desenho de estudo*

O estudo CL010\_168<sup>2-3</sup> (ADVOCATE), foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 143 centros de 20 países (Portugal não participou), que incluiu 331 doentes adultos com vasculite associada a ANCA, em que o tratamento com ciclofosfamida ou rituximab fosse considerado necessário, com o diagnóstico de granulomatose com poliangéite ou poliangéite microscópica, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 166), ou prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 165), e avaliou a proporção de doentes com remissão da doença na semana 26. Onde aprovado, podiam ser incluídos adolescentes com idades entre os 12 e os 17 anos.

Os adultos alocados a prednisona, receberam 60 mg por dia de prednisona, por via oral, se tivessem um peso de pelo menos 55 quilos, ou 45 mg se tivessem menos de 55 quilos. Os adolescentes com peso  $\leq 37$  quilos receberam prednisona na dose de 30 mg por dia. A prednisona foi administrada ao longo de 20 semanas (140 dias), com redução progressiva da dose no final deste período. Os adultos alocados a avacopano, receberam avacopano na dose de 30 mg duas vezes por dia, por via oral, ao longo de 52 semanas (364 dias). Nos dois grupos de tratamento, os doentes receberam ciclofosfamida oral ou intravenosa, seguida de azatioprina oral, ou rituximab IV. A ciclofosfamida IV foi administrada na dose de 15 mg/Kg IV, até um máximo de 1,2 gramas, no dia 1, e semanas 2, 4, 7, 10, e 13. A ciclofosfamida oral foi usada na dose de 2 mg/Kg/dia (máximo 200 mg/dia), entre o dia 1 e a semana 15. O rituximab foi usado na dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, por via intravenosa, e administrado no dia 1, e semanas 1, 2, e 3, num total de 4 administrações.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*) com duração de até 14 dias, fase de tratamento com 364 dias, e fase de seguimento com 56 dias. O desenho do estudo CL010\_168 (ADVOCATE) está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo CL010\_168 (ADVOCATE)*



Fonte: Extraído de referência 2 e 3

### *Critérios de inclusão e exclusão*

O estudo incluiu doentes adultos, com granulomatose com poliangeíte (granulomatose de Wegener) ou com poliangeíte microscópica, com vasculite associada a ANCA diagnosticada de novo ou em recidiva, em que o tratamento com ciclofosfamida ou rituximab estava indicado. Os doentes tinham de testar positivo para anticorpos anti-PR3 ou anti-MPO, apresentar pelo menos um item major, ou três itens minor, ou dois itens renais de proteinúria e hematúria na pontuação de atividade da vasculite de Birmingham (BVAS – *Birmingham Vasculitis Activity Score*).

Os doentes tinham de apresentar uma taxa de filtração glomerular (eGFR) igual ou superior a 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, usando a equação MDRD.

Foram excluídos os doentes com hemorragia alveolar necessitando de ventilação invasiva que se previsse poder durar para além do período de seleção, com quaisquer outras doenças autoimunes multissistémicas, que necessitassem de diálise ou plasmaferese nas 12 semanas antes do período de seleção, ou que tivessem um transplante renal.

Foram também excluídos os doentes que tivessem recebido ciclofosfamida nas 12 semanas prévias ao período de seleção. No caso de os doentes estarem medicados com azatioprina, micofenolato, ou metotrexato na altura da seleção, estes fármacos tinham de ser interrompidos antes de receberem ciclofosfamida ou rituximab no dia 1.

Foram ainda excluídos os doentes que tivessem recebido mais do que o equivalente a 3000 mg de prednisona nas últimas 4 semanas, estivessem a tomar mais do que o equivalente a 10 mg por dia de prednisona há mais de 6 semanas, tivessem recebido rituximab nas últimas 52 semanas, ou tivessem recebido nas últimas 12 semanas tratamento anti-TNF, abatacept, alemtuzumab, imunoglobulina IV, belimumab, tocilizumab ou eculizumab.

### ***Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento***

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receberem avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 166), ou prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 165), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho em dupla ocultação. A aleatorização foi estratificada por medicação de base (ciclofosfamida oral vs. ciclofosfamida IV vs. rituximab), tipo de anticorpos ANCA (PR3 vs. MPO), e quadro clínico (doença de novo vs. doença recidivante).

### ***Procedimentos***

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*) com duração de até 14 dias, fase de tratamento com 364 dias, e fase de seguimento com 56 dias.

Os adultos alocados a prednisona, receberam 60 mg por dia de prednisona, por via oral, se tivessem um peso de pelo menos 55 quilos, ou 45 mg se tivessem menos de 55 quilos. Os adolescentes com peso  $\leq 37$  quilos receberam prednisona na dose de 30 mg por dia. A prednisona foi administrada ao longo de 20 semanas (140 dias), com redução progressiva da dose no final deste período. Os adultos alocados a avacopano, receberam avacopano na dose de 30 mg duas vezes por dia, por via oral, ao longo de 52 semanas (364 dias). Nos dois grupos de tratamento, os doentes receberam ciclofosfamida oral ou intravenosa, seguida de azatioprina oral, ou rituximab IV. A ciclofosfamida IV foi administrada na dose de 15 mg/Kg IV, até um máximo de 1,2 gramas, no dia 1, e semanas 2, 4, 7, 10, e 13. A ciclofosfamida oral foi usada na dose de 2 mg/Kg/dia (máximo 200 mg/dia), entre o dia 1 e a semana 15. O rituximab foi usado na dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, por via intravenosa, e administrado no dia 1, e semanas 1, 2, e 3, num total de 4 administrações.

O estudo teve a duração de 1 ano, e incluiu 24 visitas de seguimento. O BVAS foi aplicado nos dias 0, 29, 71, 113, 183, 274, 365, final do tratamento, e 421 (final de seguimento).

Os procedimentos efetuados durante o estudo são descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos do estudo

	SCR <sup>a</sup>	Treatment Period																								ET	FU	
Study Day	-14 to -1	1 <sup>b</sup>	8	15	22	29	43	50	57	71	92	99	106	113	141	162	183	204	225	246	274	295	316	337	365		421	
Study Week <sup>c</sup>		1	2	3	4	6	7	8	10	13	14	15	16	20	23	26	29	32	35	39	42	45	48	52		60		
Visit to study center	X	X	X	X	X	X		X		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Phone call to subjects as reminder to change prednisone/ placebo dose							X		X		X																	
Phone call to subjects in CYC strata as reminder to start amphotericin												X																
Informed Consent	X																											
Demographics Medical History, Prior Medication	X																											
Physical Examination <sup>d</sup>	X	X <sup>e</sup>	X	X		X				X	X			X			X				X				X	X	X	
Vital Signs <sup>f</sup>	X	X <sup>e</sup>	X	X	X	X		X		X	X			X	X		X		X		X		X		X	X	X	
12-lead ECG	X			X			X			X							X				X				X	X	X	
Chest Radiography <sup>g</sup>	X				X				X					X		X					X				X	X	X	
Tuberculosis Screening <sup>h</sup>	X																											

	SCR <sup>a</sup>	Treatment Period																								ET	FU
Study Day	-14 to -1	1 <sup>b</sup>	8	15	22	29	43	50	57	71	92	99	106	113	141	162	183	204	225	246	274	295	316	337	365		421
Study Week <sup>c</sup>		1	2	3	4	6	7	8	10	13	14	15	16	20	23	26	29	32	35	39	42	45	48	52		60	
HIV, HBV, HCV Screening (if not done within 6 weeks)	X																										
ANA, anti-GBM antibodies, C3, C4, IgG, IgM, and IgA <sup>1</sup>	X																										
Serum Chemistry, Hematology	X	X <sup>e</sup>	X	X	X	X		X		X	X			X	X		X		X		X		X		X	X	X
ALT, AST, Bilirubin, Alkaline Phosphatase, Hematology															X		X		X		X		X				
HbA1c, LDL cholesterol		X <sup>e</sup>								X						X											X
Serum pregnancy test in women of childbearing potential	X	X			X				X				X			X			X						X	X	X
Urine pregnancy test														X				X				X					
ANCA Measurement <sup>f</sup>	X	X <sup>e</sup>								X						X			X		X				X	X	X
PK Plasma Sample Collection		X <sup>e,h</sup>	X	X		X	X		X						X				X		X				X		

StudyDay	5CR <sup>a</sup>	Treatment Period																								ET	F/U	
	-14 to -1	1 <sup>b</sup>	8	15	22	29	43	50	57	71	92	99	106	113	141	162	183	204	225	246	274	295	316	337	365			
Study Week <sup>c</sup>		1	2	3	4	6	7	8	10	13	14	15	16	20	23	26	29	32	35	39	42	45	48	52			60	
Record date and time of last dose of avacopan/ placebo prior to PK blood sample collection			X	X		X				X						X				X						X		
Blood Sample Collection for PD markers and cells		X <sup>d</sup>	X	X		X				X						X				X						X		X
WBC count (local lab) <sup>f</sup>		X <sup>d</sup>		X		X			X	X																		
Urine sample for Urinalysis <sup>g</sup>	X	X <sup>d</sup>	X	X	X	X		X	X	X			X	X		X		X		X		X			X	X	X	X
Urine samples for albumin, MCP-1 and creatinine Assays		X <sup>d</sup>	X	X		X				X						X				X						X		X
Urine sample for PD markers		X <sup>d</sup>	X	X		X				X						X				X						X		X
Renal Biopsy <sup>h</sup>	X																										X	
BVAS	X				X				X				X			X				X						X	X	X
Record relapse event <sup>i</sup>							X		X	X			X	X		X		X		X		X			X	X	X	X
VDE	X															X										X	X	X
SF-36v2 and EQ-5D-5L		X <sup>d</sup>			X				X				X			X				X						X	X	X
GTI		X								X						X											X	

Fonte: Extraído de referência 2 e 3

## Medidas de resultado

As medidas de resultado primárias foram a proporção de doentes com remissão da doença na semana 26, definida como um BVAS de 0 (zero) avaliada pela Comissão de adjudicação, sem administração de glucocorticoides nas 4 semanas anteriores à semana 26, e a proporção de doentes com remissão sustentada da doença na semana 52, definida como, remissão na semana 26 e remissão na semana 52 (usando a mesma definição da semana 26), sem recidivas entre a semana 26 e a semana 52, avaliada pela Comissão de adjudicação.

O BVAS é um questionário por pontos que inclui 9 domínios (geral; cutâneo; olhos/membranas mucosas; ouvido, nariz e garganta; tórax; cardiovascular; abdominal; renal; sistema nervoso), e que classifica os diferentes itens em persistente ou novo/agravamento, sendo que a pontuação máxima do novo/agravamento é de 63 pontos, e do persistente é de 33 pontos, com pontuações mais altas significando doença mais ativa.

As medidas de resultado secundárias foram, entre outras, a toxicidade induzida por corticoides, medida pela variação entre o basal e a semana 26 no GTI (*Glucocorticoid Toxicity Index*), proporção de doentes com um BVAS inferior a zero na semana 4, variação entre o basal e a semana 52 na qualidade de vida (avaliada pelo SF-36 e EQ-5D-5L); nos doentes com doença renal, a variação do eGFR entre o basal e a

semana 52; e nos doentes com doença renal e albuminúria, a percentagem de variação da albuminúria entre o basal e a semana 52.

Foi definido como doença renal no basal, a presença de pelo menos um dos seguintes: hipertensão arterial, proteinúria superior a 1+ ou superior a 0,2 g/g de creatinina, hematúria ( $\geq 10$  eritrócitos/campo), creatinina elevada ( $\geq 1,41$  mg/dL), ou aumento de creatinina sérica superior a 30% ou diminuição da depuração de creatinina superior a 25%.

### **Análise estatística**

Para todas as análises de eficácia foi utilizada a população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma toma da medicação de estudo. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Em relação às medidas de resultado primárias, os dados em falta nas semanas 26 e 52 foram imputados como não tendo atingido a remissão. Não foi feita qualquer imputação para outras medidas de resultado.

Em relação às duas medidas de resultado primárias, a proporção de doentes com remissão da doença na semana 26, e a proporção de doentes com remissão sustentada da doença na semana 52, foi testada a não-inferioridade e a superioridade, a um nível de significância de 0,025 (unilateral).

O estudo não incluiu análises interinas. Em relação às medidas de resultado primárias, o estudo foi controlado para multiplicidade utilizando a seguinte sequência de testes: 1- testar a não inferioridade de avacopano comparado com o grupo controlo na semana 26. Se o valor de p para não inferioridade for  $< 0,025$  (unilateral), testar a segunda hipótese; 2- testar a não inferioridade de avacopano comparado com o grupo controlo na semana 52. Se o valor de p para não inferioridade for  $< 0,025$  (unilateral), testar a terceira hipótese; 3 - testar a superioridade de avacopano comparado com o grupo controlo na semana 52. Se o valor de p para superioridade for  $< 0,025$  (unilateral), testar a quarta hipótese; 4 - testar a superioridade de avacopano comparado com o grupo controlo na semana 26.

Foi definida uma margem de não inferioridade de 20%, com uma taxa de remissão de 40% no grupo controlo. Se o limite inferior do intervalo de confiança 95% fosse superior a -0,20 ficava demonstrada a não inferioridade. Para testar a superioridade, se o intervalo de confiança 95% da diferença entre grupos de tratamento fosse superior a 0, seria demonstrada a superioridade.

Estimou-se que seriam necessários 300 doentes (150 doentes por grupo de tratamento), para o estudo ter um poder de 85%, a um nível de alfa de 0,025 (unilateral), para detetar uma superioridade de 18% na semana 52, se a taxa de remissão no grupo controlo fosse de 45%.

## Resultados

O estudo teve início a 15 de Março de 2017, e terminou a 1 de Novembro de 2019. Esta data corresponde à data da análise final.

### *Fluxo de doentes*

O estudo CL010\_168<sup>2-3</sup> (ADVOCATE), incluiu 331 doentes, foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receberem avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 166), ou prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 165). Do total, 151 doentes (91,0%) no braço avacopano, e 152 doentes (92,1%) no braço controlo, completaram as 52 semanas de estudo. A causa mais frequente de descontinuação de tratamento foi a existência de eventos adversos. Descontinuaram tratamento por eventos adversos, 15,7% dos doentes no grupo avacopano, e 17,6% dos doentes no grupo controlo.

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

Category	Prednisone n (%)	Avacopan n (%)	Total n (%)
Screened			386
Failed screening			55
Does not meet inclusion or exclusion criteria			41 (10.6)
Withdrawal by Subject			7 (1.8)
Adverse event			2 (0.5)
Other			5 (1.3)
Randomized	165 (100)	166 (100)	331 (100)
Safety Population <sup>a</sup>	164 (99.4)	166 (100)	330 (99.7)
Intent-to-Treat Population <sup>b</sup>	164 (99.4)	166 (100)	330 (99.7)
Per Protocol Population <sup>c</sup>	161 (97.6)	162 (97.6)	323 (97.6)
Completed Week 26	154 (93.3)	155 (93.4)	309 (93.4)
Completed Week 52	152 (92.1)	151 (91.0)	303 (91.5)
Completed Week 60	150 (90.9)	151 (91.0)	301 (90.9)
Early discontinuation of study treatment (avacopan/placebo)	35 (21.2)	37 (22.3)	72 (21.8)
Sponsor decision	0	2 (1.2)	2 (0.6)
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Adverse event	29 (17.6)	26 (15.7)	55 (16.6)
Investigator decision	4 (2.4)	4 (2.4)	8 (2.4)
Other	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Early withdrawal from study <sup>d</sup>	15 (9.1)	15 (9.0)	30 (9.1)
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by parent/guardian	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Withdrawal by subject	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
Lost to follow-up	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
Adverse event	6 (3.6)	3 (1.8)	9 (2.7)
Investigator decision	4 (2.4)	3 (1.8)	7 (2.1)
Other	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Early withdrawal from study (prior to Week 52)	13 (7.9)	15 (9.0)	28 (8.5)
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Withdrawal by Subject	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Adverse event	6 (3.6)	3 (1.8)	9 (2.7)
Investigator decision	4 (2.4)	3 (1.8)	7 (2.1)
Other	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Death	4 (2.4)	2 (1.2)	6 (1.8)

Fonte: Extraído de referência 2 e 3

**Características basais dos doentes**

Os doentes tinham uma média de 60,9 anos, 43,5% eram do sexo feminino, 84,3% de raça branca e 9,7% de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 6.

**Tabela 6: Características demográficas dos doentes na população ITT**

Demographic Variable Statistic/Category	Prednisone (N=165)	Avacopan (N=166)	Total (N=331)
<b>Age at screening</b>			
n	165	166	331
Mean (SD)	60.6 (14.46)	61.2 (14.56)	60.9 (14.49)
Median	62.0	65.0	64.0
Minimum, Maximum	15, 88	13, 83	13, 88
<b>Age category, n (%)</b>			
12-17 years	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
18-50 years	28 (17.0)	30 (18.1)	58 (17.5)
51-64 years	61 (37.0)	48 (28.9)	109 (32.9)
65-75 years	53 (32.1)	62 (37.3)	115 (34.7)
>75 years	22 (13.3)	24 (14.5)	46 (13.9)
<b>Age at diagnosis of ANCA-associated Vasculitis</b>			
n	165	166	331
Mean (SD)	59.4 (15.15)	59.8 (15.60)	59.6 (15.36)
Median	61.1	63.2	62.3
Minimum, Maximum	13, 88	8, 84	8, 88
<b>Gender, n (%)</b>			
Male	89 (53.9)	98 (59.0)	187 (56.5)
Female	76 (46.1)	68 (41.0)	144 (43.5)
<b>Race, n (%)</b>			
Asian	15 (9.1)	17 (10.2)	32 (9.7)
Black or African American	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.5)
White	141 (85.5)	138 (83.1)	279 (84.3)
Other	6 (3.6)	8 (4.8)	14 (4.2)
Multiple	1 (0.6)	0	1 (0.3)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic or Latino	5 (3.0)	7 (4.2)	12 (3.6)
Not Hispanic or Latino	158 (95.8)	151 (91.0)	309 (93.4)
Unknown	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Not Reported	1 (0.6)	7 (4.2)	8 (2.4)

Fonte: Extraído de referência 2 e 3

Do total, 69,4% dos doentes apresentavam vasculite associada a ANCA diagnosticada de novo e 30,6% apresentavam recidiva da doença; 43% eram PR3 positivos e 57% MPO positivos. Em relação ao tratamento padrão, 64,8% receberam rituximab, 30,9% ciclofosfamida IV, e 4,2% ciclofosfamida oral. De notar, 54,8% apresentavam granulomatose com poliangeíte, e 45,2% poliangeíte microscópica. Em relação aos critérios BVAS de entrada no estudo, 62,4% apresentavam um ou mais itens major, e 87,3% apresentavam três ou mais itens minor. Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação às características clínicas basais.

As características clínicas dos doentes são apresentadas na Tabela 7.

**Tabela 7: Características clínicas dos doentes na população ITT**

Baseline Characteristic Statistic	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Total (N=330)
<b>ANCA-associated vasculitis Status, n (%)</b>			
Newly diagnosed	114 (69.5)	115 (69.3)	229 (69.4)
Relapsed	50 (30.5)	51 (30.7)	101 (30.6)
<b>ANCA Positivity, n (%)</b>			
PR3	70 (42.7)	72 (43.4)	142 (43.0)
MPO	94 (57.3)	94 (56.6)	188 (57.0)
<b>Standard of Care Treatment, n (%)</b>			
Rituximab	107 (65.2)	107 (64.5)	214 (64.8)
IV Cyclophosphamide	51 (31.1)	51 (30.7)	102 (30.9)
Oral Cyclophosphamide	6 (3.7)	8 (4.8)	14 (4.2)
IV or Oral Cyclophosphamide	57 (34.8)	59 (35.5)	116 (35.2)
<b>Type of ANCA-associated vasculitis, n (%)</b>			
Granulomatosis with polyangiitis (GPA)	90 (54.9)	91 (54.8)	181 (54.8)
Microscopic polyangiitis (MPA)	74 (45.1)	75 (45.2)	149 (45.2)
<b>Duration of ANCA-Associated Vasculitis (Months)</b>			
N	164	166	330
Mean (SD)	20.13 (40.473)	22.93 (52.464)	21.54 (46.840)
Median	0.25	0.23	0.23
Minimum, Maximum	0, 212.5	0, 362.3	0, 362.3
<b>BVAS Entry Criteria<sup>a</sup>, n (%)</b>			
One or more major item	102 (62.2)	104 (62.7)	206 (62.4)
Three or more minor items	142 (86.6)	146 (88.0)	288 (87.3)
Two renal items of proteinuria and hematuria	57 (34.8)	60 (36.1)	117 (35.5)

Fonte: Extraído de referência 2 e 3

A maioria dos doentes apresentavam história de doença respiratória (64,8%), cardiovascular (63,0%), musculoesquelética (59,1%), e/ou renal (58,5%). O grupo avacopano apresentava uma menor proporção de doentes com história respiratória (62,7% vs. 67,1%), e uma maior proporção de doentes com história cardiovascular (65,1% vs. 61,0%).

Estes dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: *História médica*

System Organ Class	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)	Total (N=330) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	110 (67.1)	104 (62.7)	214 (64.8)
Vascular disorders	100 (61.0)	108 (65.1)	208 (63.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	95 (57.9)	100 (60.2)	195 (59.1)
Renal and urinary disorders	92 (56.1)	101 (60.8)	193 (58.5)
Metabolism and nutrition disorders	81 (49.4)	96 (57.8)	177 (53.6)
Infections and infestations	87 (53.0)	86 (51.8)	173 (52.4)
Surgical and medical procedures	80 (48.8)	78 (47.0)	158 (47.9)
Nervous system disorders	72 (43.9)	68 (41.0)	140 (42.4)
Gastrointestinal disorders	62 (37.8)	72 (43.4)	134 (40.6)
Blood and lymphatic system disorders	59 (36.0)	65 (39.2)	124 (37.6)
General disorders and administration site conditions	53 (32.3)	56 (33.7)	109 (33.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	53 (32.3)	47 (28.3)	100 (30.3)
Eye disorders	56 (34.1)	42 (25.3)	98 (29.7)
Psychiatric disorders	43 (26.2)	52 (31.3)	95 (28.8)
Ear and labyrinth disorders	47 (28.7)	46 (27.7)	93 (28.2)
Investigations	42 (25.6)	46 (27.7)	88 (26.7)
Social circumstances	43 (26.2)	41 (24.7)	84 (25.5)
Cardiac disorders	35 (21.3)	41 (24.7)	76 (23.0)
Endocrine disorders	34 (20.7)	32 (19.3)	66 (20.0)
Reproductive system and breast disorders	24 (14.6)	36 (21.7)	60 (18.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	31 (18.9)	24 (14.5)	55 (16.7)
Injury, poisoning and procedural complications	34 (20.7)	16 (9.6)	50 (15.2)
Immune system disorders	31 (18.9)	16 (9.6)	47 (14.2)
Hepatobiliary disorders	12 (7.3)	12 (7.2)	24 (7.3)

Fonte: Extraído de referência 2 e 3

## **Eficácia**

### **Remissão da doença na semana 26**

Apresentavam remissão da doença na semana 26, 120/166 doentes (72,3%; IC95% 64,8 a 78,9) no grupo avacopano, e 115/164 doentes (70,1%; IC 95% 62,5 a 77,0) no grupo controlo (diferença entre grupos 2,2; IC95% -6,0 a 12,8), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% não indica a existência de superioridade.

### **Remissão da doença na semana 52**

Apresentavam remissão sustentada da doença na semana 52, 109/166 doentes (65,7%; IC95% 57,9 a 72,8) no grupo avacopano, e 90/164 doentes (54,9%; IC 95% 46,9 a 62,6) no grupo controlo (diferença entre grupos 10,8; IC95% 2,6 a 22,3), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% indica a existência de superioridade ( $p= 0,0066$ ).

### **Toxicidade induzida pelos corticoides**

Para avaliar a toxicidade induzida pelos corticoides foi usado o Índice de Toxicidade de Glucocorticóides (GTI), cuja pontuação resulta da avaliação de 10 domínios: índice de massa corporal (altura e peso), pressão arterial (sistólica e diastólica), metabolismo da glicose (HbA1c), metabolismo dos lípidos (LDL-colesterol), densidade mineral óssea (densitometria), miopatia dos glucocorticoides (exame físico), toxicidade cutânea (exame físico), efeitos neuropsiquiátricos (entrevista com o doente), infeção (eventos adversos reportados). O GTI dá origem a duas pontuações a partir dos mesmos dados: a pontuação de agravamento cumulativo (*Cumulative Worsening Score – CWS*) e a pontuação de melhoria agregada (*Aggregate Improvement Score – AIS*). O CWS avalia a toxicidade total que ocorreu num dado período, independentemente de a toxicidade ser transitória ou permanente. Assim, qualquer toxicidade que ocorra durante o período de avaliação é contabilizada. O AIS avalia a evolução das toxicidades, pelo que uma toxicidade transitória, que não está presente no final do período de observação não é contabilizada. A diferença mínima clinicamente significativa é de 10 pontos.

A pontuação do CWS na semana 26, era de 56,6 no grupo controlo, e de 39,7 no grupo avacopano ( $p= 0,0002$ ). A pontuação do AIS na semana 26, era de 23,4 no grupo controlo, e de 11,2 no grupo avacopano ( $p= 0,008$ ). Esta diferença é superior à diferença mínima clinicamente significativa.

De notar, o GTI era uma medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento.

### **Remissão da doença na semana 4**

Apresentavam remissão da doença na semana 4, 104/166 doentes (62,7%; IC95% 54,8 a 70,0) no grupo avacopano, e 113/164 doentes (68,9%; IC95% 61,2 a 75,9) no grupo controlo (diferença entre grupos - 5,6; IC95% -15,4 a 4,2;  $p= 0,8695$ ).

### **Qualidade de vida**

A qualidade de vida foi uma medida de resultado secundária, que foi avaliada pelos questionários SF-36 e EQ-5D-5L.

Na semana 60, a pontuação do componente físico do SF-36 melhorou em média (quadrados mínimos) de 4,72 pontos (IC95% 3,08 a 6,37) no grupo avacopano, e de 2,91 pontos (IC95% 1,24 a 4,58) no grupo controlo (diferença entre grupos 1,82; IC95% -0,323 a 3,95; p= 0,0957).

Ainda, na semana 60, a pontuação da escala visual analógica (*visual analogue scale* - VAS) do EQ-5D-5L melhorou em média (quadrados mínimos) de 10,8 pontos (IC95% 7,8 a 13,8) no grupo avacopano, e de 8,5 pontos (IC95% 5,4 a 11,6) no grupo controlo (diferença entre grupos 2,3; IC95% -1,6 a 6,3; p= 0,248).

Na mesma semana 60, a pontuação do índice da escala de saúde (Health Scale Index) do EQ-5D-5L melhorou de 0,0350 (IC95% 0,0037 a 0,0663) no grupo avacopano, e agravou de -0,0025 pontos (IC95% -0,0342 a 0,0292) no grupo controlo (diferença entre grupos 0,0375; IC95% -0,0032 a 0,00782; p= 0,0711).

De notar, a qualidade de vida era uma medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento. Adicionalmente, não foi reportada a diferença mínima clinicamente significativa para cada uma das medidas analisadas (componente físico SF-36, VAS do EQ-5D-5L, e HSI do EQ-5D-5L), dificultando a interpretação dos resultados.

### **Recidivas até à semana 52**

Após atingir a remissão na semana 26, ocorreram recidivas em 9/120 doentes (7,5%; IC95% 3,5 a 13,8) no grupo avacopano, e em 14/115 doentes (12,2%; IC95% 6,8 a 19,6) no grupo controlo (diferença entre grupos -4,7; IC95% -14,4 a 2,4; p= 0,0810).

### **Variação do eGFR**

A função renal foi avaliada pela variação no eGFR. Entre o basal e a semana 60, não se observou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento. No basal, o eGFR era 45,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no grupo avacopano, e era 45,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no grupo controlo. Na semana 60, nos doentes com doença renal no basal, observou-se um aumento médio (quadrados mínimos) no eGFR de 6,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95% 3,7 a 8,4) no grupo avacopano, e de 5,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95% 3,1 a 7,8) no grupo controlo (diferença entre grupos 0,6; IC95% -2,7 a 3,9; p= 0,7235). De notar, a variação no eGFR era uma medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento.

### **Variação da albuminúria**

Às 60 semanas, observou-se uma redução média (quadrados mínimos) no rácio albumina: creatinina urinária de 0,26 (IC95% 0,20 a 0,33) no grupo avacopano, e de 0,25 (IC95% 0,19 a 0,32) no grupo controlo (razão entre grupos 1,06; IC95% 0,74 a 1,51; p= 0,7504). De notar, a variação no eGFR era uma medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento.

### ***Proporção de doentes ANCA negativo com o tratamento***

Na semana 52, a percentagem de doentes ANCA negativo era de 34,0% no grupo avacopano, e de 35,5% no grupo controlo.

### ***Segurança***

Observaram-se eventos adversos em 164/166 doentes (98,8%) no grupo avacopano, e em 161/164 doentes (98,2%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 70/166 doentes (42,2%) no grupo avacopano, e em 74/164 doentes (45,1%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 27/166 doentes (16,3%) no grupo avacopano, e 28/164 doentes (17,1%) no grupo controlo.

Morreram por eventos adversos 2/166 doentes (1,2%) no grupo avacopano, e em 4/164 doentes (2,4%) no grupo controlo.

Eventos adversos mais frequentes no grupo avacopano e controlo foram, entre outros, respetivamente, náuseas (23,5% vs. 20,7%), edema periférico (21,1% vs. 24,4%), cefaleias (20,5% vs. 14,0%), artralgias (18,7% vs. 22,0%), hipertensão (18,1% vs. 17,7%), tosse (15,7% vs. 15,9%), diarreia (15,1% vs. 14,6%), nasofaringite (15,1% vs. 18,3%), vômitos (15,1% vs. 12,8%), infeção respiratória superior (14,5% vs. 14,6%), rash (11,4% vs. 7,9%), e espasmos musculares (10,8% vs. 22,6%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: *Eventos adversos mais frequentes*

Preferred Term	Prednisono (N=164)		Avacopan (N=166)		Total (N=330)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any Treatment-Emergent Adverse Event	161 (98.2)	2139	164 (98.8)	1779	325 (98.5)	3918
Nausea	34 (20.7)	46	39 (23.5)	54	73 (22.1)	100
Oedema peripheral	40 (24.4)	56	35 (21.1)	39	75 (22.7)	95
Headache	23 (14.0)	30	34 (20.5)	43	57 (17.3)	73
Arthralgia	36 (22.0)	48	31 (18.7)	42	67 (20.3)	90
Hypertension	29 (17.7)	31	30 (18.1)	36	59 (17.9)	67
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis <sup>a</sup>	34 (20.7)	46	26 (15.7)	30	60 (18.2)	76
Cough	26 (15.9)	29	26 (15.7)	31	52 (15.8)	60
Diarrhoea	24 (14.6)	31	25 (15.1)	33	49 (14.8)	64
Nasopharyngitis	30 (18.3)	46	25 (15.1)	38	55 (16.7)	84
Vomiting	21 (12.8)	27	25 (15.1)	29	46 (13.9)	56
Upper respiratory tract infection	24 (14.6)	33	24 (14.5)	28	48 (14.5)	61
Rash	13 (7.9)	17	19 (11.4)	26	32 (9.7)	43
Muscle spasms	37 (22.6)	47	18 (10.8)	23	55 (16.7)	70
Fatigue	15 (9.1)	15	17 (10.2)	19	32 (9.7)	34
Back pain	22 (13.4)	22	16 (9.6)	16	38 (11.5)	38
Myalgia	22 (13.4)	25	16 (9.6)	17	38 (11.5)	42
Pyrexia	19 (11.6)	25	15 (9.0)	18	34 (10.3)	43
Epistaxis	21 (12.8)	30	14 (8.4)	21	35 (10.6)	51
Anaemia	18 (11.0)	19	13 (7.8)	13	31 (9.4)	32
Insomnia	25 (15.2)	27	13 (7.8)	13	38 (11.5)	40
Pain in extremity	13 (7.9)	13	13 (7.8)	13	26 (7.9)	26
Hypercholesterolaemia	20 (12.2)	21	12 (7.2)	13	32 (9.7)	34
Leukopenia	14 (8.5)	20	12 (7.2)	15	26 (7.9)	35
Urinary tract infection	23 (14.0)	33	12 (7.2)	19	35 (10.6)	52
Abdominal pain upper	10 (6.1)	13	11 (6.6)	12	21 (6.4)	25
Constipation	11 (6.7)	11	11 (6.6)	11	22 (6.7)	22
Dizziness	10 (6.1)	10	11 (6.6)	14	21 (6.4)	24
Pneumonia	11 (6.7)	11	11 (6.6)	12	22 (6.7)	23
Blood creatinine increased	8 (4.9)	10	10 (6.0)	10	18 (5.5)	20
Pruritus	10 (6.1)	11	10 (6.0)	15	20 (6.1)	26
Sinusitis	12 (7.3)	12	10 (6.0)	10	22 (6.7)	22
Paraesthesia	7 (4.3)	8	9 (5.4)	10	16 (4.8)	18
Dyspnoea	11 (6.7)	14	8 (4.8)	11	19 (5.8)	25
Alopecia	12 (7.3)	12	7 (4.2)	7	19 (5.8)	19
Increased tendency to bruise	10 (6.1)	11	7 (4.2)	7	17 (5.2)	18
Lymphopenia	18 (11.0)	27	6 (3.6)	7	24 (7.3)	34
Oropharyngeal pain	12 (7.3)	12	6 (3.6)	7	18 (5.5)	19
Bronchitis	10 (6.1)	11	5 (3.0)	7	15 (4.5)	18
Dyspepsia	10 (6.1)	12	5 (3.0)	6	15 (4.5)	18
Cushingoid	9 (5.5)	9	3 (1.8)	3	12 (3.6)	12
Tremor	10 (6.1)	11	2 (1.2)	2	12 (3.6)	13
Weight increased	17 (10.4)	19	1 (0.6)	1	18 (5.5)	20

Fonte: Extraído de referência 2 e 3

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de avacopano foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em comparação com prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, mostrou benefício adicional em relação a remissão sustentada da doença e manifestações clínicas da doença, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, terapêutica de substituição da função renal, função renal, níveis de ANCA, ou segurança.

### **Qualidade de vida**

A qualidade de vida foi uma medida de resultado secundária, que foi avaliada pelos questionários SF-36 e EQ-5D-5L. Na semana 60, a pontuação do componente físico do SF-36 melhorou em média (quadrados mínimos) de 4,72 pontos (IC95% 3,08 a 6,37) no grupo avacopano, e de 2,91 pontos (IC95% 1,24 a 4,58) no grupo controlo (diferença entre grupos 1,82; IC95% -0,323 a 3,95;  $p=0,0957$ ). Ainda, na semana 60, a pontuação da escala visual analógica (*visual analogue scale* - VAS) do EQ-5D-5L melhorou em média (quadrados mínimos) de 10,8 pontos (IC95% 7,8 a 13,8) no grupo avacopano, e de 8,5 pontos (IC95% 5,4 a 11,6) no grupo controlo (diferença entre grupos 2,3; IC95% -1,6 a 6,3;  $p=0,248$ ). Na mesma semana 60, a pontuação do índice da escala de saúde (Health Scale Index) do EQ-5D-5L melhorou de 0,0350 (IC95% 0,0037 a 0,0663) no grupo avacopano, e agravou de -0,0025 pontos (IC95% -0,0342 a 0,0292) no grupo controlo (diferença entre grupos 0,0375; IC95% -0,0032 a 0,00782;  $p=0,0711$ ). De notar, a qualidade de vida era uma medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento.

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em comparação com prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em relação a qualidade de vida.

### **Remissão sustentada da doença**

Em relação à remissão sustentada da doença, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo avacopano.

Apresentavam remissão sustentada da doença na semana 52, 109/166 doentes (65,7%; IC95% 57,9 a 72,8) no grupo avacopano, e 90/164 doentes (54,9%; IC 95% 46,9 a 62,6) no grupo controlo (diferença entre grupos 10,8; IC95% 2,6 a 22,3), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% indica a existência de superioridade ( $p=0,0066$ ).

O estudo foi controlado para multiplicidade utilizando a seguinte sequência de testes: 1- testar a não inferioridade de avacopano comparado com o grupo controlo na semana 26. Se o valor de p para não inferioridade for  $<0,025$  (unilateral), testar a segunda hipótese; 2- testar a não inferioridade de avacopano comparado com o grupo controlo na semana 52. Se o valor de p para não inferioridade for  $<0,025$  (unilateral), testar a terceira hipótese; 3 - testar a superioridade de avacopano comparado com o grupo controlo na semana 52. Como as hipóteses nulas H1 e H2 foram negadas, foi possível testar a terceira hipótese.

Consequentemente, ficou demonstrado benefício adicional de avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em comparação com prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em relação a remissão sustentada da doença.

### ***Terapêutica de substituição da função renal***

Não foi reportado o efeito do tratamento na necessidade de terapêutica de substituição da função renal.

Assim, não ficou demonstrado benefício adicional de avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em comparação com prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em relação a necessidade de terapêutica de substituição da função renal.

### ***Manifestações clínicas de vasculite***

Não foram reportados dados a evolução das manifestações clínicas de vasculite. No entanto, estas podem ser inferidas da taxa de remissão sustentada da doença usando a pontuação de atividade da vasculite de Birmingham (BVAS – *Birmingham Vasculitis Activity Score*). Assim, considera-se que os resultados do efeito de tratamento na remissão sustentada da doença representam um dado indireto sobre as manifestações clínicas de vasculite.

Assim, ficou demonstrado benefício adicional de avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em comparação com prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em relação a manifestações clínicas de vasculite.

### ***Função renal***

A função renal foi avaliada pela variação no eGFR.

Entre o basal e a semana 60, não se observou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento. No basal, o eGFR era 45,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no grupo avacopano, e era 45,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no grupo controlo. Na semana 60, nos doentes com doença renal no basal, observou-se um

Tavneos (DCI avacopano)

aumento médio (quadrados mínimos) no eGFR de 6,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95% 3,7 a 8,4) no grupo avacopano, e de 5,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95% 3,1 a 7,8) no grupo controlo (diferença entre grupos 0,6; IC95% -2,7 a 3,9; p= 0,7235).

De notar, a variação no eGFR era uma medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em comparação com prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em relação a função renal.

### ***Níveis de ANCA***

Na semana 52, a percentagem de doentes ANCA negativo era de 34,0% no grupo avacopano, e de 35,5% no grupo controlo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em comparação com prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em relação a níveis de ANCA.

### ***Eventos adversos***

Avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida apresentou uma incidência de eventos adversos semelhante a prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida. Observaram-se eventos adversos em 164/166 doentes (98,8%) no grupo avacopano, e em 161/164 doentes (98,2%) no grupo controlo.

### ***Eventos adversos graves***

Avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida apresentou uma incidência de eventos adversos graves semelhante a prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida. Observaram-se eventos adversos graves em 70/166 doentes (42,2%) no grupo avacopano, e em 74/164 doentes (45,1%) no grupo controlo.

### ***Interrupção do tratamento por eventos adversos***

Avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida apresentou um número de descontinuações por eventos adversos semelhante a prednisona em combinação com rituximab ou

Tavneos (DCI avacopano)

ciclofosfamida. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 27/166 doentes (16,3%) no grupo avacopano, e 28/164 doentes (17,1%) no grupo controlo.

### ***Mortalidade relacionada com o tratamento***

Avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida apresentou um número de mortes relacionada com o tratamento semelhante a prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida.

Morreram por eventos adversos 2/166 doentes (1,2%) no grupo avacopano, e em 4/164 doentes (2,4%) no grupo controlo.

## **7. Qualidade da evidência submetida**

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para as medidas de resultado ‘qualidade de vida’, ‘função renal’, ‘níveis de ANCA’, e ‘mortalidade por eventos adversos’, e como moderada para todas as outras medidas de resultado (Tabela 10).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

## **8. Avaliação e comentários à evidência submetida**

A Comissão avaliou o benefício adicional de avacopano “*em associação com um regime de rituximab ou ciclofosfamida, para o tratamento de doentes adultos com granulomatose com poliangéite ou poliangéite microscópica nas suas formas graves e ativas*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de avacopano numa única população (adultos com granulomatose com poliangeíte ou poliangeíte microscópica nas suas formas graves e ativas), em que a intervenção era avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, e o comparador era prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida.

O TAIM submeteu um único estudo (CL\_010\_168 - ADVOCATE), que foi considerado relevante para a presente avaliação. O estudo CL010\_168 (ADVOCATE), foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 143 centros de 20 países (Portugal não participou), que incluiu 331 doentes adultos com vasculite associada a ANCA, em que o tratamento com ciclofosfamida ou rituximab fosse considerado necessário, com o diagnóstico de granulomatose com poliangeíte ou poliangeíte microscópica, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 166), ou prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 165), e avaliou a proporção de doentes com remissão da doença na semana 26. Os adultos alocados a prednisona, receberam 60 mg por dia de prednisona, por via oral, se tivessem um peso de pelo menos 55 quilos, ou 45 mg se tivessem menos de 55 quilos. Os adolescentes com peso  $\leq 37$  quilos receberam prednisona na dose de 30 mg por dia. A prednisona foi administrada ao longo de 20 semanas (140 dias), com redução progressiva da dose no final deste período. Os adultos alocados a avacopano, receberam avacopano na dose de 30 mg duas vezes por dia, por via oral, ao longo de 52 semanas (364 dias). Nos dois grupos de tratamento, os doentes receberam ciclofosfamida oral ou intravenosa, seguida de azatioprina oral, ou rituximab IV. A ciclofosfamida IV foi administrada na dose de 15 mg/Kg IV, até um máximo de 1,2 gramas, no dia 1, e semanas 2, 4, 7, 10, e 13. A ciclofosfamida oral foi usada na dose de 2 mg/Kg/dia (máximo 200 mg/dia), entre o dia 1 e a semana 15. O rituximab foi usado na dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, por via intravenosa, e administrado no dia 1, e semanas 1, 2, e 3, num total de 4 administrações.

O estudo incluiu doentes adultos, com granulomatose com poliangeíte ou com poliangeíte microscópica, com vasculite associada a ANCA diagnosticada de novo ou em recidiva, em que o tratamento com ciclofosfamida ou rituximab estava indicado. Os doentes tinham de testar positivo para anticorpos anti-PR3 ou anti-MPO, apresentar pelo menos um item major, ou três itens minor, ou dois itens renais de proteinúria e hematúria na pontuação de atividade da vasculite de Birmingham (BVAS – *Birmingham Vasculitis Activity Score*). Os doentes tinham de apresentar um eGFR igual ou superior a 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, usando a equação MDRD.

Os doentes tinham uma média de 60,9 anos, 43,5% eram do sexo feminino, 84,3% de raça branca e 9,7% de raça asiática, sem diferenças entre grupos de tratamento. Do total, 69,4% dos doentes apresentavam vasculite associada a ANCA diagnosticada de novo, e 30,6% apresentavam recidiva da doença; 43% eram PR3 positivos e 57% MPO positivos. Em relação ao tratamento padrão, 64,8% receberam rituximab, 30,9% ciclofosfamida IV, e 4,2% ciclofosfamida oral. De notar, 54,8% apresentavam granulomatose com poliangéite, e 45,2% poliangéite microscópica. Em relação aos critérios BVAS de entrada no estudo, 62,4% apresentavam um ou mais itens major, e 87,3% apresentavam três ou mais itens minor. Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento em relação às características clínicas basais.

Em termos de eficácia comparativa, avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida mostrou benefício adicional em relação a prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em termos de remissão sustentada da doença e manifestações clínicas de vasculite, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, necessidade de terapêutica de substituição da função renal, níveis de ANCA, ou segurança.

Em relação à **remissão sustentada da doença**, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo avacopano. Apresentavam remissão sustentada da doença na semana 52, 109/166 doentes (65,7%; IC95% 57,9 a 72,8) no grupo avacopano, e 90/164 doentes (54,9%; IC 95% 46,9 a 62,6) no grupo controlo (diferença entre grupos 10,8; IC95% 2,6 a 22,3), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% indica a existência de superioridade ( $p=0,0066$ ). Não foram reportados dados da evolução das manifestações clínicas de vasculite. No entanto, estas podem ser inferidas da taxa de remissão sustentada da doença usando a pontuação de atividade da vasculite de Birmingham (BVAS – *Birmingham Vasculitis Activity Score*). Assim, considera-se que os resultados do efeito de tratamento na remissão sustentada da doença representam um dado indireto sobre as manifestações clínicas de vasculite.

A **qualidade de vida** foi uma medida de resultado secundária, que foi avaliada pelos questionários SF-36 e EQ-5D-5L. Na semana 60, a pontuação do componente físico do SF-36 melhorou em média (quadrados mínimos) de 4,72 pontos (IC95% 3,08 a 6,37) no grupo avacopano, e de 2,91 pontos (IC95% 1,24 a 4,58) no grupo controlo (diferença entre grupos 1,82; IC95% -0,323 a 3,95;  $p=0,0957$ ). Ainda, na semana 60, a pontuação da escala visual analógica (*visual analogue scale* - VAS) do EQ-5D-5L melhorou em média (quadrados mínimos) de 10,8 pontos (IC95% 7,8 a 13,8) no grupo avacopano, e de 8,5 pontos (IC95% 5,4 a 11,6) no grupo controlo (diferença entre grupos 2,3; IC95% -1,6 a 6,3;  $p=0,248$ ). Na mesma

semana 60, a pontuação do índice da escala de saúde (Health Scale Index) do EQ-5D-5L melhorou de 0,0350 (IC95% 0,0037 a 0,0663) no grupo avacopano, e agravou de -0,0025 pontos (IC95% -0,0342 a 0,0292) no grupo controlo (diferença entre grupos 0,0375; IC95% -0,0032 a 0,00782; p= 0,0711). De notar, a qualidade de vida era uma medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento.

A **função renal** foi avaliada pela variação no eGFR. Entre o basal e a semana 60, não se observou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento. No basal, o eGFR era 45,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no grupo avacopano, e era 45,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no grupo controlo. Na semana 60, nos doentes com doença renal no basal, observou-se um aumento médio (quadrados mínimos) no eGFR de 6,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95% 3,7 a 8,4) no grupo avacopano, e de 5,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95% 3,1 a 7,8) no grupo controlo (diferença entre grupos 0,6; IC95% -2,7 a 3,9; p= 0,7235). De notar, a variação no eGFR era uma medida de resultado secundária não ajustada para multiplicidade, ou seja, trata-se de um resultado exploratório que não pode ser usado para inferir o efeito do tratamento. Adicionalmente, não foi reportado o efeito do tratamento na necessidade de terapêutica de substituição da função renal.

Avacopano apresentou uma toxicidade semelhante ao comparador, não levantando preocupações especiais em termos de segurança. Observaram-se eventos adversos em 164/166 doentes (98,8%) no grupo avacopano, e em 161/164 doentes (98,2%) no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos graves em 70/166 doentes (42,2%) no grupo avacopano, e em 74/164 doentes (45,1%) no grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 27/166 doentes (16,3%) no grupo avacopano, e 28/164 doentes (17,1%) no grupo controlo.

Foi definido como doença renal no basal, a presença de pelo menos um dos seguintes: hipertensão arterial, proteinúria superior a 1+ ou superior a 0,2 g/g de creatinina, hematúria ( $\geq 10$  eritrócitos/campo), creatinina elevada ( $\geq 1,41$  mg/dL), ou aumento de creatinina sérica superior a 30% ou diminuição da depuração de creatinina superior a 25%. Esta definição é questionável uma vez que a existência de hipertensão arterial, proteinúria superior a 1+ ou superior a 0,2 g/g de creatinina é relativamente frequente numa população que tinha em média 61 anos, sem que isso signifique necessariamente a existência de doença renal. Como a avaliação da evolução da função renal com tratamento apenas foi efetuada na população com doença renal prévia, esta definição de doença renal permitiu incluir um número não determinado de doentes sem doença renal nessa avaliação. Este facto

é sobretudo problemático se existirem desequilíbrios entre grupos de tratamento na proporção de doentes classificados como com doença renal, sem que esta esteja efetivamente presente.

Em Portugal, o tratamento padrão inclui habitualmente ciclofosfamida IV, sendo o rituximab menos frequentemente utilizado na prática clínica neste contexto. Contudo, no estudo CL\_010\_168 – ADVOCATE, o tratamento padrão incluiu, em 64,8% dos doentes, rituximab, e, apenas em 30,9% dos doentes, ciclofosfamida IV. Assim, é incerto se os resultados obtidos no estudo CL\_010\_168 – ADVOCATE se aplicam à população portuguesa.

Nos dois grupos de tratamento, os doentes receberam ciclofosfamida oral ou intravenosa, seguida de azatioprina oral, ou rituximab IV. A ciclofosfamida IV foi administrada na dose de 15 mg/Kg IV, até um máximo de 1,2 gramas, no dia 1, e semanas 2, 4, 7, 10, e 13. A ciclofosfamida oral foi usada na dose de 2 mg/Kg/dia (máximo 200 mg/dia), entre o dia 1 e a semana 15. O rituximab foi usado na dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, por via intravenosa, e administrado no dia 1, e semanas 1, 2, e 3, num total de 4 administrações. Para fins desta avaliação designámos estes tratamentos por tratamentos de base. No grupo avacopano os doentes receberam adicionalmente, ao tratamento de base, avacopano desde o início do estudo até à semana 52. Isto significa que foi considerado que os doentes incluídos no estudo CL\_010\_168 – ADVOCATE tinham necessidade de receber tratamento adicional para a sua doença, para além do tratamento de base. Contudo, no grupo controlo, a prednisona foi administrada apenas ao longo de 20 semanas (140 dias), com redução progressiva da dose no final deste período. Ou seja, quando, nas semanas 26 e 52, foi avaliada a eficácia comparativa de avacopano, o grupo controlo não estava a receber qualquer tratamento adicional ao tratamento de base. Este facto favorece o grupo avacopano e pode ter enviesado os resultados.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de avacopano *“em associação com um regime de rituximab ou ciclofosfamida, para o tratamento de doentes adultos com granulomatose com poliangéite ou poliangéite microscópica nas suas formas graves e ativas”*.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida em relação a prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 143 centros de 20 países (Portugal não participou), que incluiu 331 doentes adultos com vasculite associada a ANCA, em que o tratamento com ciclofosfamida ou rituximab fosse considerado necessário, com o diagnóstico de granulomatose com poliangéite ou poliangéite microscópica, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 166), ou prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida (n= 165), mostrou benefício adicional avacopano em combinação com rituximab ou ciclofosfamida em relação a prednisona em combinação com rituximab ou ciclofosfamida, em termos de remissão sustentada da doença e manifestações clínicas de vasculite, e não demonstrou benefício adicional em termos de qualidade de vida, necessidade de terapêutica de substituição da função renal, níveis de ANCA, ou segurança.

Em relação à remissão sustentada da doença, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico, favorecendo avacopano. Apresentavam remissão sustentada da doença na semana 52, 109/166 doentes (65,7%; IC95% 57,9 a 72,8) no grupo avacopano, e 90/164 doentes (54,9%; IC 95% 46,9 a 62,6) no grupo controlo (diferença entre grupos 10,8; IC95% 2,6 a 22,3), ficando demonstrada a não inferioridade. O intervalo de confiança 95% sugere a existência de superioridade (p= 0,0066).

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Tavneos (DCI avacopano) em associação com um regime de rituximab ou ciclofosfamida no tratamento de doentes adultos com granulomatose com poliangeíte (GPA) ou poliangeíte microscópica (PAM) nas suas formas graves e ativas.

O comparador foi glucocorticoide (GCs) em associação com um regime de rituximab ou ciclofosfamida, de acordo com a recomendação farmacoterapêutica da CE-CATS de dezembro de 2022.

Foi desenvolvido um modelo de decisão do tipo Markov de transição entre estados de saúde discretos, permitindo simular entre um e três cursos de tratamento de indução, ou seja, um primeiro curso como tratamento de indução da remissão mais um ou dois cursos de “re-indução”. O modelo considerou nove estados de saúde: um estado de doença ativa no qual os doentes iniciam o seu percurso no modelo; três estados de remissão da doença; três estados de recidiva da doença; um estado de doença renal terminal (ESRD); e um estado absorvente morte. De forma a ultrapassar o pressuposto de “falta de memória” característica de modelos de Markov e a poder seguir os doentes durante o curso de tratamento de indução, foram implementados estados de túnel (“tunnel states”) relativos a remissão e a recidiva. A duração do ciclo no modelo é de um mês.

O horizonte temporal considerado pelo modelo económico no caso base foi o correspondente ao tempo de vida dos doentes.

No modelo económico foram utilizados maioritariamente dados do ensaio clínico ADVOCATE (Jayne et al., 2021) ao nível do indivíduo (estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 3, que teve lugar em 20 países (Portugal não participou), que incluiu 331 doentes adultos com vasculite associada a ANCA, em que o tratamento com ciclofosfamida ou rituximab fosse considerado necessário), mas também de informação obtida de um painel de peritos clínicos.

No que toca as probabilidades de transição entre estadios considerou-se: a) taxas de remissão e de recidiva para avacopano e comparador provenientes das proporções de doentes em remissão no estudo ADVOCATE; b) as probabilidades de transição do estado “Doença Ativa” para “Remissão” e do estado “Recidiva” para “Remissão” são iguais em ambos os braços de estudo; c) as taxas de remissão com rituximab e com ciclofosfamida são as mesmas, tendo em consideração a não-inferioridade de rituximab face a ciclofosfamida no estudo RAVE (Stone et al 2010); d) as probabilidades de transição para estado ESRD são baseadas na literatura (Robson et al 2015a, Gercik et al 2020); e e) as taxas de mortalidade geral foram baseadas em tabelas de mortalidade para Portugal, ajustadas ao risco acrescido de vasculite

associada a ANCA. As taxas de mortalidade para os estados de saúde “Doença ativa”, “Remissão”, “Recidiva” e “ESRD” são baseadas na literatura (Jayne et al., 2012; Choi et al 2014).

Os pressupostos do efeito de avacopano na diminuição da probabilidade de recidiva durante as primeiras 60 semanas são baseados no estudo ADVOCATE e a sua fase de extensão. O caso de referência considerou HR=0,39 até à semana 52 e uma diminuição do efeito do tratamento (HR=0,70) após a descontinuação do tratamento entre as semanas 52 e 60.

Os pressupostos do efeito do avacopano na diminuição da probabilidade de ESRD é derivado do ajuste baseado no seu efeito de recuperação de eGFR com tratamento de indução e em remissão, sendo baseado na evidência do estudo ADVOCATE. O estudo considerou igualmente um efeito de avacopano na diminuição do risco de morte relacionado com infeção por via da capacidade do avacopano em diminuir a utilização de glucocorticoides.

As taxas de ocorrência de eventos adversos foram obtidas a partir do estudo ADVOCATE, e refletem o benefício do tratamento com avacopano, pela redução da utilização de glucocorticoides e consequente diminuição de eventos adversos.

A avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde foi baseada nos valores de EQ-5D-5L do estudo ADVOCATE, mapeados com as tarifas Portuguesas. As utilidades para o estado de saúde ‘ESRD’ foi estimada a partir de dados obtidos na literatura, desagregada por tipo de tratamento, diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante renal, de acordo com técnica validada anteriormente (NICE, 2020).

A análise incluiu os seguintes tipos de custos: a) aquisição e administração de medicamentos; b) custos dos estadios de saúde; e c) gestão de EAs.

Os recursos associados com internamentos hospitalares foram estimados a partir dos dados de internamento hospitalar do estudo ADVOCATE. Estes recursos foram combinados com os custos unitários de internamentos que constam da Portaria n.º 207/2017, de modo a obter um custo total do tratamento hospitalar para doentes induzidos com avacopano e glucocorticoides.

O número de recursos utilizados no acompanhamento dos doentes de vasculite associada a ANCA (incluindo consultas clínicas e de exames complementares de diagnóstico), em cada estadio, foi elicitado pelo painel de peritos. O custo de tratamento da ESRD foi calculado com base nos resultados do estudo de Domingos et al., 2014. O número de recursos utilizados no tratamento de eventos adversos foi

estimado a partir dos dados de internamento hospitalar do estudo ADVOCATE. Os custos unitários de consultas e exames e de eventos adversos foram baseados na Portaria n.º 207/2017.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão. A CE-CATS considera que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## 11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Avacopano). INFARMED IP. Versão 1.0. 19-11-2022

Protocol Number: CL010\_168. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of CCX168 (avacopan) in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis treated concomitantly with rituximab or cyclophosphamide/azathioprine. 28 November 2016

Clinical Study Report. CL010\_168 (ADVOCATE). A randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of CCX168 (AVACOPAN) in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) - associated vasculites treated concomitantly with rituximab or cyclophosphamide/azathioprine