

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-149/V2/14022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de avacopán (Tavneos®) en combinación con rituximab o ciclofosfamida en el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica graves y activas

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 2023

Fecha de segunda publicación: 14 de febrero de 2024

Introducción^{1,2}

La granulomatosis con poliangeítis (GPA, antes llamada granulomatosis de Wegener) y la poliangeítis microscópica (PAM) son los dos tipos principales de vasculitis no infecciosas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), que afectan a vasos sanguíneos arteriales o venosos de pequeño o mediano tamaño. Se trata de trastornos autoinmunes caracterizados por una inflamación generalizada de dichos vasos que puede afectar a diferentes órganos, especialmente los riñones. La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GPEA, anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss) es otra vasculitis asociada a ANCA (VAA) menos frecuente, y no se tratará en el presente informe.

La GPA afecta principalmente a vasos pequeños y medianos, y aparece asociada a una inflamación granulomatosa necrosante que puede afectar a cualquier órgano o tejido, principalmente a las vías respiratorias superiores e inferiores y a los riñones. La GPA se asocia comúnmente con el predominio de ANCA citoplasmáticos (c-ANCA) y la presencia de anticuerpos frente al antígeno de la proteinasa 3 (anti-PR3).

La PAM afecta especialmente a los vasos pequeños. Frecuentemente aparecen manifestaciones a nivel renal y pulmonar, pero, a diferencia de la GPA, no se produce inflamación granulomatosa. Suele existir un predominio de ANCA perinucleares y presencia de anticuerpos frente al antígeno de la mieloperoxidasa (anti-MPO).

Las manifestaciones clínicas de las VAA dependen en gran medida del lecho vascular afectado. El daño pulmonar puede causar hemoptisis e hipoxemia, además de capilaritis pulmonar hemorrágica en la enfermedad muy grave. La afectación renal puede producir hematuria, proteinuria y aumentar la creatinina sérica; además, la glomerulonefritis necrosante aparece frecuentemente. La afectación neurológica se puede manifestar como mononeuritis múltiple, pérdida de audición, vasculitis cerebral o neuropatías sensoriales periféricas. La piel a menudo se ve afectada, dando lugar a vasculitis cutáneas. Otras manifestaciones menos comunes son la miocarditis, la enteritis y la colitis. Además de las manifestaciones específicas de cada órgano, estos pacientes suelen presentar signos y síntomas inespecíficos de inflamación sistémica, como fatiga, fiebre, pérdida de peso, artralgias y mialgias. La incidencia de enfermedades cardiovasculares (CV) en pacientes con VAA excede la que predice la ecuación de Framingham, así como también aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular^{3,4}.

Si no reciben tratamiento, el 80% de los pacientes con GPA o PAM fallecen en los dos años posteriores al inicio de la enfermedad. La mortalidad es mayor en los pacientes con VAA y afectación renal.

La GPA y la PAM son enfermedades raras, ligeramente más frecuentes en varones adultos, y cuyas tasas de incidencia aumentan con la edad. La prevalencia hallada en diferentes estudios es sumamente variable (entre 1,3-160 y 1,6-94 casos por millón de habitantes, para la GPA y la PAM, respectivamente). En 2021, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de avacopán y el Comité de Medicamentos Huérfanos de la EMA estimaron que la prevalencia de la GPA era de 160 casos por millón de habitantes; y menor a cien casos por millón de habitantes (o 94 casos por millón) para la PAM⁵. Un estudio realizado en nuestro país y publicado en 2015 (con datos de 2010) halló una prevalencia de 15,8 y 23,8 casos por millón de habitantes para la GPA y la PAM, respectivamente⁶.

El abordaje de los pacientes con VAA debe ser multidisciplinar, debido a la afectación multisistémica que estas enfermedades pueden presentar. A la hora de establecer el tratamiento se debe considerar la gravedad y el estado de actividad de la VAA. La Sociedad Americana de Reumatología (ACR) define como enfermedad activa aquella que presenta signos y/o síntomas clínicos nuevos, persistentes o que empeoran, atribuidos a la VAA y no relacionados con el daño anterior, mientras que define como enfermedad grave aquella que presenta manifestaciones de riesgo vital u orgánico (p. ej., hemorragia alveolar, glomerulonefritis, vasculitis del sistema nervioso central, mononeuritis múltiple, afectación cardíaca, isquemia mesentérica o isquemia de las extremidades o de los dedos)^{8,9}.

Se han utilizado una serie de métodos para evaluar la actividad en la GPA y la PAM, entre ellos, el índice BVAS (Birmingham vasculitis activity score)⁷, utilizado fundamentalmente en

la GPA. La remisión completa es el objetivo de la terapia inmunosupresora en la GPA y la PAM y se define como la ausencia de actividad de la enfermedad. La remisión renal se define como la ausencia de hematuria, cilindros o proteinuria⁸.

Existen dos fases en los tratamientos de las VAA: la fase de inducción de la remisión, y la fase de mantenimiento de la remisión. En ambas fases, se utilizan combinaciones de fármacos inmunosupresores, como ciclofosfamida (CYC) o rituximab (RTX) junto con glucocorticoides (GC), con diferente intensidad según la fase y severidad del cuadro. Ciertos pacientes son candidatos a recibir tratamientos adyuvantes, como la plasmaféresis en aquellos con glomerulonefritis rápidamente progresiva, o en mayor riesgo de progresar a enfermedad renal terminal, aunque esta técnica actualmente está en debate^{9,10}.

Los pacientes con VAA corren el riesgo de sufrir complicaciones debidas total o parcialmente a los tratamientos. En general, dichas complicaciones, así como el daño producido por el avance de la enfermedad, tienden a aumentar con el tiempo. A largo plazo, las complicaciones más frecuentes relacionadas con el tratamiento son la hipertensión, la osteoporosis, la aparición de neoplasias y la diabetes¹¹.

Las VAA afectan negativamente a la calidad de vida de los pacientes, ya sea por las propias manifestaciones de la enfermedad o por los tratamientos empleados; este deterioro se produce incluso en aquellos casos en que se logra la remisión clínica.

Debido al riesgo multiorgánico y vital que suponen las VAA y los graves y frecuentes eventos adversos (EA) asociados a las terapias actualmente utilizadas, son necesarios fármacos con un perfil de seguridad más favorable que sean capaces de inducir la remisión de la enfermedad y consigan mantenerla en el tiempo (ver tabla 1 en el anexo).

Avacopán (Tavneos®)^{1,12}

Avacopán (Tavneos®), en combinación con una pauta de RTX o CYC, ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con GPA o PAM grave y activa.

Avacopán se comercializa como cápsulas duras de 10 mg. La dosis recomendada es de 30 mg (3 cápsulas duras de 10 mg cada una) administrado por vía oral, con alimentos, dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Avacopán se debe administrar en combinación con GC según indicación clínica, y con un tratamiento de RTX o CYC del siguiente modo:

- RTX intravenoso (IV) durante 4 semanas; o

- CYC IV u oral durante 13 o 14 semanas, seguida de azatioprina (AZA) o micofenolato de mofetilo (MMF) vía oral.

El tratamiento con avacopán debe ser reevaluado e interrumpirse temporalmente si los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si:

- ALT o AST > 5 × LSN,
- Se desarrolla leucopenia (leucocitos < 2 × 10⁹/l), neutropenia (neutrófilos < 1 × 10⁹/l) o linfopenia (linfocitos < 0,2 × 10⁹/l),
- El paciente tiene una infección activa y grave.

El tratamiento se puede reanudar tras la normalización de valores y en base a una evaluación de riesgo/beneficio individual. Si se reanuda, se deben supervisar las transaminasas hepáticas, y la bilirrubina total.

Se debe considerar la interrupción definitiva si:

- ALT o AST > 8 × LSN.
- ALT o AST > 5 × LSN durante más de 2 semanas.
- ALT o AST > 3 × LSN y bilirrubina total > 2 × LSN o INR > 1,5.
- ALT o AST > 3 × LSN con aparición de fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea y/o eosinofilia (> 5 %).
- se establece asociación entre avacopán y disfunción hepática.

No se ha estudiado avacopán en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 15 ml/min/1,73 m² que estén con diálisis, necesiten diálisis o recambio plasmático, o enfermedad grave manifestada como hemorragia alveolar; por lo tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal con TFGe > 15 ml/min/1,73 m², o con insuficiencia hepática leve o moderada.

Avacopán fue designado medicamento huérfano para la GPA y la PAM en 2015. Dicha designación se renovó en enero de 2022^{5,13,14}.

Farmacología¹¹

Avacopán es un antagonista selectivo del receptor 5a del complemento humano (C5aR1 o CD88) e inhibe competitivamente la interacción entre C5aR1 y la anafilatoxina C5a. El bloqueo específico y selectivo de C5aR1 por parte de avacopán reduce los efectos proinflamatorios de C5a, que incluyen la activación, migración de neutrófilos y adherencia a los sitios de inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, la retracción de las células endoteliales vasculares y la permeabilidad. Avacopán bloquea la regulación positiva inducida por C5a de CD11b (integrina alfa M) en neutrófilos extraídos de humanos a los que se les ha administrado avacopán. CD11b facilita la adherencia de los neutrófilos a las superficies endoteliales vasculares, uno de los pasos en el proceso de la vasculitis.

Avacopán se elimina principalmente a través de metabolismo de fase I. El CYP3A4 es la principal enzima responsable del aclaramiento de avacopán. La mediana de la semivida de eliminación terminal es de 510 horas, según el análisis farmacocinético poblacional. A su vez, avacopán es un inhibidor débil de CYP3A4 y CYP2C9.

Eficacia¹

El desarrollo clínico de avacopán incluyó un ensayo pivotal, el ensayo CL010_168 (ADVOCATE), y dos ensayos fase II de soporte (CL002_168 y CL003_168). En el presente informe, se presentan los principales resultados del ensayo pivotal. El ensayo CL003_168 evaluó la seguridad de dos pautas de avacopán en 42 pacientes con VAA en tratamiento con PDN y CYC o RTX; este estudio no aporta ningún dato de soporte a la valoración de eficacia de avacopán y no se analiza en este apartado.

Ensayo pivotal CL010_168

El ensayo pivotal CL010_168 (ADVOCATE; NCT02994927) es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento, controlado con comparador activo (prednisona en régimen de disminución progresiva de dosis), que evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de avacopán en pacientes con VAA activa (GPA o PAM) recién diagnosticada o en recaída tratados simultáneamente con un régimen estándar de fondo de CYC o RTX. El periodo de tratamiento del estudio fue de 52 semanas, con un seguimiento de 8 semanas más **(ver figura 1 en el anexo)**.

Tras un periodo de cribado de 4 semanas, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir, siguiendo un diseño de doble simulación, una de las siguientes opciones:

- Avacopán 30 mg dos veces al día por vía oral (durante 52 semanas), más placebo similar a prednisona (PDN) en régimen de disminución progresiva de dosis (durante 20 semanas).
- PDN en régimen de disminución progresiva de dosis (durante 20 semanas), más placebo similar a avacopán (durante 52 semanas) (ver tabla 2 en el anexo).

Los principales criterios de inclusión fueron:

- GPA o PAM (de acuerdo con las definiciones de la Conferencia de Consenso de Chapel-Hill¹⁵).
- Edad ≥ 18 años de edad, con VAA recién diagnosticada o en recaída, en la que fuera necesario el tratamiento con CYC o RTX. En los casos en que se aprobó, se podían incluir también adolescentes de 12 a 17 años.
- Anticuerpos frente a PR3 o MPO (actuales o históricos).
- Evidencia de enfermedad activa: ≥ 1 ítem mayor, o ≥ 3 ítems menores, o ≥ 2 ítems renales de proteinuria y hematuria en la escala BVAS¹⁵.
- TFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m² (según el método de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal [MDRD] para adultos, y la ecuación de Schwartz modificada para adolescentes).
- Los principales criterios de exclusión fueron:
- Hemorragia alveolar que requiriera soporte de ventilación pulmonar invasiva y que se previera que duraría más allá del periodo de cribado del estudio.
- Otras enfermedades autoinmunes multisistémicas, como la GEPA, el lupus eritematoso sistémico, la vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein), la vasculitis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la enfermedad de anticuerpos antimembrana basal glomerular o la vasculitis crioglobulinémica.
- Trasplante renal; o haber requerido diálisis o plasmaféresis en las 12 semanas anteriores al cribado.
- Haber recibido tratamiento con: dosis diarias de GC orales >10 mg de PDN o equivalente durante más de 6 semanas ininterrumpidas antes del cribado, dosis acumuladas de GC IV >3 g en las 4 semanas previas al cribado, CYC u otro biológico en las 12 semanas previas al cribado o RTX en los 12 meses previos al cribado (6 meses si repoblación de células B con valores de CD19 $> 0,01 \times 10^9/l$).
- Enfermedad hepática (ALT, AST o fosfatasa alcalina >3 veces el LSN).

- Infección activa por tuberculosis, virus de la hepatitis B o C, o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Recuento de glóbulos blancos $<3500/\mu\text{L}$, recuento de neutrófilos $<1500/\mu\text{L}$, o recuento de linfocitos $<500/\mu\text{L}$.
- Coagulopatías o trastornos hemorrágicos.

La aleatorización se estratificó según el estado de la vasculitis (recién diagnosticada o recidivante), el estado de ANCA (anti-PR3 o anti-MPO) y el tratamiento concomitante (CYC oral, CYC IV o RTX, asignado a discreción de los investigadores a cada paciente al inicio del ensayo).

Todos los pacientes recibieron, además de avacopán o PDN, uno de los siguientes regímenes:

- CYC IV a dosis de 15 mg/kg (hasta 1,2 g) el día 1 y en las semanas 2, 4, 7, 10 y 13; seguida, a partir de la semana 15, por AZA oral.
- CYC vía oral a dosis de 2 mg/kg (hasta 200 mg al día) durante 14 semanas; seguida, a partir de la semana 15, por AZA oral.
- RTX IV a dosis de 375 mg/m²/semana durante 4 semanas. No se administró RTX después de las primeras 4 semanas.

La dosis de CYC oral o IV se ajustó en función de la edad del sujeto, la TFGe y el recuento de glóbulos blancos. A partir de la semana 15, todos los sujetos que recibieron CYC pasaron a AZA oral a una dosis inicial de 1 mg/kg/día, con titulación hasta la dosis objetivo de 2 mg/kg/día. En caso de no tolerar AZA, se podía administrar MMF a una dosis objetivo de 2 g/día. Si no se toleraba o no se disponía de MMF, se podía administrar micofenolato sódico con recubrimiento entérico a una dosis objetivo de 1440 mg/día.

El tratamiento con GC durante el periodo de cribado se redujo a ≤ 20 mg de PDN (o dosis equivalente) antes de que el paciente comenzara el ensayo, y después progresivamente hasta su interrupción al final de la semana 4 del ensayo. El uso de GC adicionales, no suministrados como medicación del ensayo, debía evitarse en la medida de lo posible, pero no se prohibió en ninguno de los brazos del ensayo. El protocolo permitía el uso de GC (hasta una dosis equivalente a 10 mg de PDN al día) por razones no relacionadas con la vasculitis, por ejemplo, como terapia de sustitución para la insuficiencia suprarrenal, así como su utilización como premedicación de RTX (habitualmente 100 mg de metilprednisolona (MTP)). Los pacientes que tuvieran uno o más ítems mayores en el BVAS antes de entrar en el estudio, y que no mostraran una mejoría o estabilización dentro de las primeras cuatro

semanas del estudio, podían recibir GC adicionales por vía oral o IV. Los pacientes que experimentaron una recaída de la enfermedad o un empeoramiento que implicara un ítem mayor del BVAS durante el estudio podían ser tratados con GC IV (normalmente 0,5-1 g/día de MTP durante 3 días) y/u orales (en un régimen de disminución de dosis según el estado del paciente). Aquellos empeoramientos que no implicaran un ítem importante en el BVAS podían tratarse con un ciclo corto (de no más de 2 semanas) de GC orales, a una dosis máxima equivalente de 20 mg de PDN. Los pacientes recibieron tratamiento profiláctico para infecciones, incluidas las producidas por *Pneumocystis jirovecii*.

En el ensayo, se utilizaron las siguientes escalas:

- Escala BVAS^{Error! Marcador no definido.} versión 3. Está compuesta por 9 categorías, correspondientes a los síntomas generales y la afectación de 8 diferentes órganos, además de una categoría "otros"; cada una de las cuales se divide en diversas manifestaciones de la enfermedad, que pueden ser consideradas mayores o menores. A cada ítem se le asigna un valor numérico según su relevancia clínica, y un valor máximo por cada categoría (ver tabla 3 en el anexo). La puntuación total de la escala va de 0 (remisión completa) a 63. Durante el estudio, sólo se notificaron los síntomas y signos atribuidos a la presencia de GPA o MPA activa, no aquellos debidos a enfermedad persistente. El cálculo de la puntuación BVAS se realizó de forma programada en las semanas 4, 10, 16, 26, 39, 52 y 60.
- Escala para medir la toxicidad por corticoides, el *índice acumulativo de toxicidad por GC* (GTI). Dicha escala incluye mediciones individuales como el índice de masa corporal (IMC), la tolerancia a la glucosa, la presión arterial, los lípidos, la miopatía por esteroides, la toxicidad cutánea, la toxicidad neuropsiquiátrica y las infecciones^{16, 17}. Este índice incluye la puntuación de empeoramiento acumulado (GTI-CWS) y de mejora agregada (GTI-AIS) en las semanas 13 y 26. La puntuación GTI-CWS va de 0 (menos toxicidad) a 410; mientras que la puntuación GTI-AIS va de -317 (menor toxicidad) a 410. La valoración de GTI se realizó el día 1 y en las semanas 13 y 26.
- Cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud: SF-36 versión 2 y EuroQol-5 dimensiones-5 niveles (EQ-5D-5L). EQ-5D-5L es un cuestionario que consta de dos partes, el sistema descriptivo y la Escala Visual Analógica (EVA). Las puntuaciones de los componentes del SF-36v2 y la puntuación de la EVA del EQ-5D-5L van de 0 (peor salud) a 100 (mejor salud). La puntuación del índice EQ-5D-5L va de 0 (peor salud) a 1 (mejor salud). La valoración de SF-36v2 y EQ-5D-5L se realizó el día 1 y en las semanas 4, 10, 16, 26, 39, 52 y 60.

El objetivo primario fue evaluar la eficacia de avacopán para inducir y mantener la remisión en sujetos con vasculitis activa asociada a ANCA, cuando se utiliza con CYC seguida de AZA, o con RTX.

Las variables principales de eficacia fueron las siguientes:

- La proporción de sujetos que alcanzaron la remisión de la enfermedad en la semana 26, definida como:
 - Puntuación BVAS de 0 en la semana 26;
 - No haber recibido GC (ya fueran proporcionados en el estudio o externos) para el tratamiento de la vasculitis asociada a ANCA en las 4 semanas anteriores a la semana 26; y
 - Ningún BVAS > 0 durante las 4 semanas anteriores a la semana 26.
- La proporción de sujetos que lograron una remisión sostenida de la enfermedad en la semana 52, definida como:
 - Remisión de la enfermedad en la semana 26;
 - Ninguna recaída de la enfermedad entre las semanas 26 y 52; y
 - Remisión de la enfermedad en la semana 52 (definida como BVAS de 0 y no administración de GC para la VAA en las 4 semanas anteriores);

Las variables secundarias clave fueron las siguientes:

- La toxicidad inducida por GC, medida por el cambio en el GTI durante las primeras 26 semanas con respecto al valor inicial.
- Cambio en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por los dominios y las puntuaciones de los componentes del SF-36v2 y la Escala Visual Analógica (EVA) EQ-5D-5L, desde la situación basal a la semana 52;
- Proporción de sujetos que experimentan recaída y tiempo para la misma, después de haber logrado previamente la remisión en la semana 26. Se definió recaída como: ≥ 1 ítem mayor en BVAS; o ≥ 3 ítems menores en BVAS; o 1-2 ítems menores en la BVAS en dos visitas consecutivas.
- En los sujetos con enfermedad renal (basado en el componente renal del BVAS) al inicio del estudio, el cambio en la TFGe desde el inicio a la semana 52;

Otras variables secundarias de interés fueron:

- Dosis media acumulada de GC.
- BVAS de 0 en la semana 4 (independientemente de si los sujetos recibieron GC durante este período de tiempo).
- En los sujetos con enfermedad renal al inicio del estudio, el cambio porcentual en la ratio albúmina/creatinina urinaria (RAC) y el cambio en la ratio proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1)/creatinina urinaria desde el inicio a la semana 52.

Las dos variables principales de eficacia se probaron primero en cuanto a la no inferioridad y luego en cuanto a la superioridad según un procedimiento de multiplicidad preespecificado. El margen de no inferioridad se estableció en un -20% y una significación estadística sobre la base de un error de tipo I unilateral de 0,025. El tamaño de muestra objetivo era de 300 pacientes (150 por grupo). Este tamaño muestral proporciona una potencia del 90% y del 85% para detectar aproximadamente un 18% de superioridad en la proporción de pacientes que alcanzan la remisión clínica en las semanas 26 y 52 respectivamente (cálculo en base a una estimación para el grupo control del 60% en la semana 26 y del 45% en la semana 52). No se controló el error tipo I para las variables secundarias, que se probaron en paralelo. El análisis se realizó en la población por intención de tratar.

En general, a excepción de algunas diferencias que se expondrán más adelante, las características de los pacientes incluidos eran similares y estaban bien equilibrados entre los brazos del estudio. Se aleatorizaron 331 pacientes: 166 a avacopán y el resto, 165, a PDN (si bien uno de los pacientes de este brazo no llegó a recibir el fármaco). La edad media fue aproximadamente de 61 años y la proporción de sujetos masculinos fue ligeramente mayor en el grupo de avacopán (59,0%) que en el grupo de PDN (53,7%). La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (aproximadamente el 84%). El 70% habían sido diagnosticados recientemente. Alrededor del 55% tenían diagnosticado GPA, mientras que el resto tenía PAM. La puntuación media de la escala BVAS era aproximadamente de 16 puntos en ambos grupos teniendo la mayoría de pacientes afectación renal (81,2%), mientras que la TFGe estaba en torno a los 51 ml/min/1,72 m². Al inicio, la proporción de sujetos con uso previo de GC fue mayor en el grupo de PDN en comparación con el de avacopán (82,3% frente a 75,3%). El tratamiento inmunosupresor de inducción más frecuente fue RTX (aprox. 65% de los pacientes en ambos grupos). De los 116 pacientes que recibieron CYC, el uso de AZA y MMF como tratamiento de mantenimiento estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento.

La mayoría de los pacientes que recibieron GC por vía IV durante las primeras 4 semanas lo recibieron como premedicación. Sólo 19 pacientes en el grupo de PDN y 21 en el grupo de avacopán recibieron GC IV por algún motivo distinto a la vasculitis.

La proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento del estudio fue superior al 20% en ambos brazos del estudio (22,3% en el grupo avacopán y 21,2% en el grupo PDN); en su mayoría debido a eventos adversos (15,7% y 17,6%, respectivamente).

Resultados (ver tabla 4 en el anexo).

El 72,3% de los pacientes en el grupo de avacopán y el 70,1% en el grupo comparador lograron la remisión en la semana 26 (diferencia 3,4%, IC 95%: -6,0; 12,8, $p < 0,0001$ (no inferioridad) y 0,2387 (superioridad)). Se superó el límite de no inferioridad (-20%) pero no el de superioridad y, por tanto, para esta variable sólo se demostró la no inferioridad, pero no la superioridad, de avacopán respecto del comparador.

El 65,7% de los pacientes en el grupo de avacopán y el 54,9% en el grupo comparador (diferencia 12,5%; IC 95%: 2,6; 22,3, $p < 0,0001$ (no inferioridad); 0,0066 (superioridad)) lograron el mantenimiento de la remisión en la semana 52. Para esta variable, avacopán alcanzó la no inferioridad y la superioridad respecto del comparador.

En cuanto a las variables secundarias, se encontraron diferencias a favor de avacopán en la puntuación GTI-CWS (-16,8; IC 95%: -25,6; 8,0; $p = 0,0002$) y GTI-AIS (-12,1; IC95%: -21,1; -3,2; $p = 0,008$) en la semana 26.

En la semana 4, el 68,3% de los pacientes del grupo PDN y el 61,4% de los pacientes del grupo avacopán obtuvieron una puntuación de 0 en la escala BVAS.

La diferencia entre brazos del cambio en la calidad de vida relacionada con la salud desde la situación basal a la semana 52, medida por la escala EVA del EQ-5D-5L fue de 5,9 (IC 95%: 2,3; 9,6; $p = 0,002$), para el sistema descriptivo del EQ-5D-5L fue de 0,05 (IC 95%: 0,01; 0,09; $p = 0,009$) y para el componente físico del SF-36v2 de 2,35 (IC95%: 0,4; 4,3; $p = 0,018$) a favor de avacopán; no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el componente mental del SF-36v2.

En cuanto a las recaídas, su incidencia tras alcanzar la remisión en la semana 26 fue del 12,2% en el grupo comparador y del 7,5% en el grupo de avacopán (p no significativa). Un análisis *post-hoc* sobre las recaídas a lo largo de todo el estudio mostró un tiempo hasta la recaída similar hasta aproximadamente los 50 días de tratamiento, posteriormente menor para PDN (ver figura 3 en el anexo).

De entre los sujetos con afectación renal, el cambio de la TFGe en la semana 52 fue de 4,1 (SE=1,03) ml/min/1,73 m² en el grupo de PDN y 7,3 (SE=1,05) ml/min/1,73 m² en el grupo de avacopán; diferencia entre tratamientos: 3,2 ml/min/1,73 m² (IC 95%: 0,3; 6,1). La diferencia del cambio porcentual en la ratio albúmina/creatinina (RAC) desde el inicio del estudio a las

52 semanas fue de 12 mg/g (IC 95%: -14 a 45, p no significativa); también fue similar el cambio en el ratio MCP-1/creatinina urinaria.

Hubo una marcada diferencia en el uso de GC entre los brazos del estudio desde el inicio hasta la semana 26. Desde el inicio del ensayo hasta la semana 26, al 86,1 % de los pacientes que recibieron avacopán se les administró GC no suministrados por el estudio, principalmente debido al curso de 20 semanas de PDN definido por el protocolo en el grupo de comparación, que se redujo desde una dosis inicial de 60 mg/día. Este porcentaje incluye aquellos pacientes que recibieron GC como premedicación de RTX.

La proporción de pacientes que utilizaron GC más allá de la semana 26 y hasta la semana 52 del ensayo fue del 27,1% en el grupo de avacopán frente al 39,0% en el grupo del comparador. Las dosis medias de GC fueron muy similares entre los brazos del estudio desde el final de la semana 26 hasta la semana 52 (ver figura 2 en el anexo).

La dosis media total acumulada por paciente equivalente de PDN desde el inicio del ensayo hasta la semana 52 fue de 3846,9 mg en el grupo del comparador (2389,2 mg PDN oral como medicación del estudio, y 1457,7 mg como GC administrados fuera del ensayo) frente a 1675,5 mg administrados fuera del ensayo en el grupo de avacopán, suponiendo por tanto una media aproximadamente 2,3 veces mayor en el grupo del comparador.

Subgrupos relevantes (ver tabla 5 en el anexo)

En los subgrupos predefinidos de terapia de base (RTX o CYC), subtipo de ANCA (PR3 o MPO), enfermedad recién diagnosticada o en recaída y subtipo de enfermedad (GPA o PAM), los resultados de la variable remisión en la semana 26 fueron concordantes con los obtenidos globalmente.

La tasa de remisión en semana 26 en el estrato RTX del brazo PDN fue del 75,7% y del 77,6% en el brazo de avacopán. En el estrato CYC fueron en el brazo PDN del 59,6% y en el brazo con avacopán del 62,7%.

En la variable primaria de remisión sostenida en la semana 52, en el estrato de RTX la tasa de remisión del brazo PDN fue del 56,1% y en el el brazo con avacopán del 71,0%; mientras que, en el estrato de CYC, en el brazo PDN fue del 52,6% y en el de avacopán del 55,9%.

Se incluyeron un total de 3 adolescentes en el ensayo pivotal, dos en el grupo de avacopán y uno en el grupo del comparador. Un adolescente del grupo de avacopán interrumpió el tratamiento debido al empeoramiento de la vasculitis renal. El segundo adolescente que recibió el tratamiento completo de avacopán consiguió, tanto la remisión en la semana 26,

como mantener la remisión en la semana 52. La adolescente del grupo comparador interrumpió el tratamiento debido a la falta de adherencia a la anticoncepción.

Ensayo de soporte CL002_168

El ensayo CL002_168 es un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de avacopán en pacientes con VAA activa recién diagnosticada o en recaída tratados simultáneamente con un régimen estándar de fondo de CYC o RTX.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir uno de los tres grupos de tratamiento: avacopán 30 mg dos veces al día más PDN a dosis bajas (20 mg), avacopán 30 mg dos veces al día más placebo similar a PDN o PDN a dosis plenas (60 mg). El régimen de disminución progresiva de dosis de PDN alcanzaba la suspensión de PDN en la semana 20 para el grupo de PDN a dosis plenas y en la semana 14 para el grupo avacopán más bajas dosis de PDN. Los pacientes recibieron, además de avacopán o PDN, CYC (seguida por AZA) o RTX. CYC se administró a 15 mg/kg (hasta 1,2 g) por vía intravenosa cada 2 a 4 semanas y RTX a 375 mg/m² por vía intravenosa semanalmente durante 4 semanas. El protocolo permitía el uso de GC en pacientes con empeoramiento importante de la enfermedad.

El 43,5% de los pacientes del grupo de PDN a dosis plenas, el 73% del grupo de avacopán más PDN y el 50% grupo avacopán recibieron GC no suministrados por el estudio.

La variable principal de eficacia, proporción de pacientes que responden al tratamiento (reducción del BVAS \geq 50% sin empeoramiento en ningún componente) en la semana 12, fue del 86,4% en el grupo de avacopán y PDN, 81,0% en el grupo avacopán sin PDN y 70,0% en el grupo de dosis plenas de PDN. La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 12, definida como un BVAS de 0 o 1 sin empeoramiento renal, fue mayor en el grupo de dosis plenas de PDN (35,0%) comparado con avacopán y GC (27,3%) o avacopán sólo (19,0%); y definida como un BVAS de 0, fue mayor en el grupo de avacopán con PDN (45,5%) comparado con avacopán sólo (33,0%) o PDN sola (40,0%). Avacopán con o sin dosis reducida de PDN fue no inferior a PDN en la variable principal y aparentemente inferior al comparador en la remisión BVAS (variable secundaria).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El diseño del ensayo pivotal tiene una serie de limitaciones que dificultan la interpretación del alcance de los resultados obtenidos.

En primer lugar, se excluyeron del ensayo aquellos pacientes con GPA o PAM muy grave manifestada como hemorragia alveolar que requiere soporte de ventilación pulmonar invasiva y pacientes con TFGe <15 mL/min/1,73 m² o necesidad de diálisis o recambio plasmático y aquellos con insuficiencia hepática grave, así como aquellos pacientes con enfermedad no activa o leve. Por tanto, en esos perfiles de pacientes, no se dispone de datos de eficacia y seguridad de avacopán. Por otra parte, para la inclusión de pacientes en el estudio, el diagnóstico de VAA se basaba en una prueba positiva de anticuerpos contra PR3 o MPO, y no fue obligatorio realizar una biopsia, que sería lo que recomiendan las sociedades científicas y el estándar en la práctica clínica habitual. **¡Error! Marcador no definido.¡Error! Marcador no definido.**

El comparador empleado, PDN, se puede considerar adecuado. Sin embargo, se permitió el uso de GC en ambos brazos, y se administraron en la mayor parte de los pacientes en el brazo avacopán hasta la semana 26, y en aproximadamente un tercio desde la semana 26 a la 52. Si bien la media de dosis total en el grupo avacopán fue aproximadamente un 56% inferior de la del grupo PDN considerando toda la duración del ensayo, la media de dosis total en ambos brazos fue muy similar entre las semanas 26 a 52 (es decir, para el mantenimiento de la respuesta, tanto los pacientes que recibían avacopán más terapia de fondo, como los que sólo estaban recibiendo terapia de fondo, precisaron dosis similares de GC). En el momento en que se diseñó el ensayo, no se había establecido consenso sobre el régimen de PDN más adecuado en pacientes con VAA, y RTX no estaba autorizado para el tratamiento de mantenimiento, pero se disponía de otras opciones terapéuticas para el mantenimiento, como AZA o MMF, por lo que los pacientes del estrato de RTX podrían tener un tratamiento subóptimo a partir de los 6 meses de acuerdo con las recomendaciones actuales. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se permitió el uso de GC en ambos brazos del tratamiento, y se administraron en la mayor parte de los pacientes en el brazo avacopán hasta la semana 26, y en aproximadamente un tercio desde la semana 26 a la 52. Es difícil atribuir si las diferencias en el uso de GC se deben por completo al control de la actividad de la enfermedad por parte de avacopán, y la relevancia clínica de las diferencias en las dosis de GC utilizadas entre la semana 0 y la 26 entre los brazos de PDN y avacopán es incierta. Por lo tanto, los resultados del ensayo no informarían de la eficacia y seguridad de avacopán frente a PDN, sino de avacopán junto con PDN a dosis medias potencialmente bajas frente a PDN a dosis medias potencialmente mayores.

El tratamiento de inducción se seleccionó según el criterio del investigador, y los pacientes no fueron aleatorizados a la terapia concomitante (RTX o CYC). Se identificaron ciertas diferencias en las características basales de los sujetos en el estrato CYC seguida de AZA en comparación con el estrato de RTX, entre ellas, una edad media mayor, mayor proporción de hombres, predominio de sujetos recién diagnosticados y con duración de la enfermedad

más corta, mayor puntuación en la escala BVAS y menor TFGe. Por tanto, en general, los pacientes del estrato CYC presentaban características asociadas con una enfermedad más grave en comparación con los pacientes del estrato RTX en el momento de la aleatorización.

Las variables principales utilizadas en el ensayo pivotal se consideran, en general, adecuadas y de relevancia clínica, especialmente en el mantenimiento de la remisión (semana 52). Sin embargo, la evaluación de la variable principal de remisión en la semana 26 dificulta la valoración de la magnitud del efecto de avacopán, ya que el tratamiento con avacopán se mantuvo hasta dicha semana, mientras que los demás tratamientos de inducción se interrumpieron antes (en las semanas 4, 13, 15 y 20 para RTX, CYC IV u oral y PDN, respectivamente). El tratamiento de mantenimiento con AZA se inició ya en la semana 15 en el estrato de CYC en ambos grupos. Especialmente en el brazo de comparación, la respuesta al tratamiento podría haber empezado a disminuir tras el cese de las terapias de inducción lo que podría favorecer al grupo de avacopán. Los resultados de eficacia y seguridad también se ven afectados por el uso de GC administrados fuera del protocolo del ensayo en ambos brazos del tratamiento. Por estas razones, la interpretación de los resultados en la semana 26 no es sencilla, ya que no es evidente la magnitud de la contribución de avacopán a los mismos.

En cuanto a la segunda variable principal de mantenimiento de la remisión en la semana 56, en el estrato CYC, los pacientes del brazo comparador recibieron AZA más placebo y en el brazo activo recibieron AZA más avacopán. En el estrato de RTX, el brazo de comparación recibió placebo y el brazo activo, avacopán. Se demostró la superioridad, promovida principalmente por la eficacia en el estrato de RTX. Por tanto, los comparadores son diferentes entre los estratos, y, como se ha mencionado anteriormente, la elección del estrato (CYC o RTX) se realizó a criterio del investigador. Existen varios aspectos que dificultan una evaluación definitiva de la valoración del riesgo de lesión hepática grave por avacopán, entre ellos, la limitada base de datos de seguridad, numerosos factores de confusión y la incertidumbre de la magnitud del aumento del riesgo cuando se combina con otros fármacos hepatotóxicos, como CYC seguida de AZA.

Otras limitaciones fueron que las variables secundarias no fueron controladas por multiplicidad para evitar el error tipo I, por lo que se deben interpretar con precaución, y que la duración del tratamiento fue de 12 meses, por lo que no hay datos disponibles sobre eficacia y seguridad a largo plazo. Se dispone de pocos datos en adolescentes, y no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de avacopán en estos pacientes. La EMA ha concedido al TAC un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con avacopán en uno o más grupos de la población pediátrica, si bien la GPA y la PAM son poco prevalentes en estos grupos etarios **¡Error! Marcador no definido. ¡Error! Marcador no definido.**

Evaluaciones por otros organismos

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): recomienda el uso de avacopán en la GPA o la PAM activas graves en adultos¹⁸.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): en adultos con GPA o PAM, hay indicios de un beneficio adicional menor para avacopán en combinación con un esquema con RTX o CYC^{19,20}.
- Haute Autorité de Santé (HAS): avacopán, en combinación con RTX o CYC, proporciona una mejora menor del servicio médico (ASMR IV) en el tratamiento de pacientes adultos con GPA o PAM grave y activa. Posiciona avacopán como especialmente indicado para pacientes con riesgo de descompensación con altas dosis de GC o identificados como de alto riesgo de desarrollar complicaciones con dosis altas de GC²¹.
- Zorginstituut Nederland (ZIN): avacopán supone un valor añadido frente a los GC en esta indicación²².

Seguridad

A fecha de cierre de la base de datos, 482 sujetos recibieron al menos una dosis de avacopán. De los 239 sujetos que recibieron avacopán en los ensayos de fase II y III, 226 fueron expuestos a la dosis propuesta de 30 mg dos veces al día. La evaluación de la seguridad se centra principalmente en el estudio de fase III ADVOCATE. En este estudio, la población de seguridad se compuso de 166 pacientes en el brazo de avacopán y 164 en el brazo de PDN. El análisis conjunto de los datos de seguridad de los ensayos fase II procedía de 36 pacientes con PDN y 73 pacientes con avacopán.

En el ensayo ADVOCATE, 164 sujetos (98,8%) en el grupo de avacopán notificaron un total de 1779 eventos adversos (EA), mientras que 161 sujetos (98,2%) notificaron un total de 2139 EA en el grupo del comparador. Hubo un total de 116 EA graves en el grupo de avacopán, notificados en 70 sujetos (42,2%), y 166 EA graves en el grupo del comparador, notificados en 74 sujetos (45,1%). En los ensayos fase II, se notificaron un total de 556 EA en el grupo avacopán y 311 EA en el grupo comparador; hubo 34 EA graves en el grupo de avacopán y 13 en el grupo comparador.

En el ensayo fase III, la incidencia global de discontinuación de la medicación del ensayo debido a EA fue del 16,3% en el brazo de avacopán y del 17,1% en el brazo de placebo. Durante las primeras 20 semanas del ensayo, la incidencia fue del 13,3% en el grupo de avacopán y del 11,6% en el grupo de PDN y desde la semana 21 hasta el final del estudio, del 3,0% en el

grupo de avacopán y del 5,5% en el grupo de PDN. El análisis integrado de los EA graves que condujeron a la interrupción de la medicación del estudio en los estudios de fase II y III mostró una incidencia del 15,6% en el grupo del comparador y del 14,9% en el grupo de avacopán.

Durante el estudio ADVOCATE, murieron 2 sujetos (1,2%) en el grupo de avacopán y 4 sujetos (2,4%) en el grupo de PDN. En el grupo de avacopán, las causas de la muerte fueron el empeoramiento de la GPA para un sujeto y neumonía para el otro. Estos dos sujetos no estaban recibiendo avacopán en el momento de la muerte: las dos interrupciones se produjeron el día 236 en un sujeto que murió el día 315 y el día 50 en un sujeto que murió el día 160. En el grupo de comparación, las causas de muerte en el estudio de fase III fueron diarrea, vómitos e infección fúngica; derrame pleural infeccioso; muerte de causa desconocida; e infarto agudo de miocardio. No se produjeron muertes en los estudios fase I o fase II.

En el ensayo ADVOCATE, 164 sujetos (98,8%) en el grupo de avacopán notificaron un total de 1779 eventos adversos (EA), mientras que 161 sujetos (98,2%) notificaron un total de 2139 EA en el grupo del comparador. Hubo un total de 116 EA graves en el grupo de avacopán, notificados en 70 sujetos (42,2%), y 166 EA graves en el grupo del comparador, notificados en 74 sujetos (45,1%). En los ensayos fase II, se notificaron un total de 556 EA en el grupo avacopán y 311 EA en el grupo comparador; hubo 34 EA graves en el grupo de avacopán y 13 en el grupo comparador.

En el ensayo fase III, la incidencia global de discontinuación de la medicación del ensayo debido a EA fue del 16,3% en el brazo de avacopán y del 17,1% en el brazo de placebo. Durante las primeras 20 semanas del ensayo, la incidencia fue del 13,3% en el grupo de avacopán y del 11,6% en el grupo de PDN y desde la semana 21 hasta el final del estudio, del 3,0% en el grupo de avacopán y del 5,5% en el grupo de PDN. El análisis integrado de los EA graves que condujeron a la interrupción de la medicación del estudio en los estudios de fase II y III mostró una incidencia del 15,6% en el grupo del comparador y del 14,9% en el grupo de avacopán.

Durante el estudio ADVOCATE, murieron 2 sujetos (1,2%) en el grupo de avacopán y 4 sujetos (2,4%) en el grupo de PDN. En el grupo de avacopán, las causas de la muerte fueron el empeoramiento de la GPA para un sujeto y neumonía para el otro. Estos dos sujetos no estaban recibiendo avacopán en el momento de la muerte: las dos interrupciones se produjeron el día 236 en un sujeto que murió el día 315 y el día 50 en un sujeto que murió el día 160. En el grupo de comparación, las causas de muerte en el estudio de fase III fueron diarrea, vómitos e infección fúngica; derrame pleural infeccioso; muerte de causa

desconocida; e infarto agudo de miocardio. No se produjeron muertes en los estudios fase I o fase II.

En el ensayo fase III, las náuseas fueron el EA más frecuentemente notificado en el grupo de avacopán, mientras que en el grupo de PDN fue el edema periférico. Los EA con frecuencia $\geq 5\%$ cuya incidencia en el grupo de avacopán fue $\geq 2\%$ mayor que en el grupo de PDN fueron las náuseas, el dolor de cabeza, los vómitos y la erupción cutánea. Las náuseas y los vómitos se notificaron principalmente en sujetos que recibían avacopán + CYC.

La incidencia de EA posiblemente relacionados con el uso de GC fue del 80,5% en el grupo comparador, y del 66,3% en el grupo de avacopán. Se observó una mayor incidencia en el grupo del comparador para los EA de aumento de peso, insomnio, hiperlipidemia, insuficiencia suprarrenal, aumento de la glucemia e irritabilidad.

Los EA graves más frecuentes fueron las infecciones graves, que se produjeron en 22 sujetos (13,3%) en el grupo de avacopán y en 25 sujetos (15,2%) en el grupo del comparador. El único grupo de EA graves con una incidencia $\geq 2\%$ en el grupo de avacopán respecto del comparador fue el de trastornos hepatobiliares (5,4% frente a 3,7%).

La incidencia de infecciones fue del 75,6% en el grupo de comparación frente al 68,1% en el grupo de avacopán. Las más comunes en el brazo de avacopán fueron las nasofaringitis (15,1%), las infecciones del tracto respiratorio superior (14,5%), las infecciones del tracto urinario (7,2%) y las neumonías (6,6%). Seis sujetos (3,6%) en el grupo de avacopán tuvieron infecciones oportunistas graves, en comparación con once sujetos (6,7%) en el grupo comparador. Los seis casos de infecciones graves en el brazo de avacopán incluyeron neumonía (3 casos), exacerbación infecciosa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), gastroenteritis por *Campylobacter* y hepatitis B. Los inhibidores de C5 se han asociado a un mayor riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas, como *Neisseria meningitidis*. Sin embargo, durante el desarrollo clínico no se notificaron infecciones por estas bacterias. En el estudio de fase III, el EA grave más frecuente, considerado de forma individual, fue el empeoramiento de la vasculitis, con 12 EA en 12 sujetos (7,2%) en el grupo de avacopán y 25 EA notificados en 20 sujetos (12,2%) en el grupo de comparación.

Un total de 22 (13,3%) sujetos en el grupo de avacopán y 19 (11,6%) sujetos en el grupo de comparación experimentaron un EA hepático (incluyendo pruebas de función hepática y trastornos hepatobiliares). Los EA relacionados con trastornos hepáticos que se produjeron en el grupo de avacopán fueron función hepática anormal (1,8%), lesión hepática inducida por fármacos (0,6%, inducida por AZA), colelitiasis, hepatitis, hepatitis colestásica y lesión hepatocelular. En 7 pacientes con algún EA hepático grave en el grupo de avacopán se interrumpió o suspendió la medicación del estudio. Los EA se resolvieron en todos los casos;

el evento estaba "en curso" en un sujeto que falleció posteriormente debido al empeoramiento de la GPA.

Se observó una tendencia creciente con el aumento de edad en la incidencia de infecciones e infestaciones tanto en el grupo de avacopán como en el de PDN, así como en la incidencia de trastornos hepato biliares en el grupo de avacopán.

Se produjeron dos casos de angioedema en el grupo de avacopán (1,2%) y ninguno en el grupo de comparación. En el primer caso, se suspendió la medicación del estudio, se administró tratamiento antialérgico y el evento se resolvió sin secuelas. En el segundo, se interrumpió la medicación del estudio y el evento se resolvió. A continuación, se reanudó la medicación, el angioedema no reapareció y el evento no se consideró relacionado con avacopán. Setenta sujetos (42,7%) del grupo de comparación y 68 sujetos del grupo de avacopán (41,0%) tuvieron algún EA relacionado con la hipersensibilidad, siendo la mayoría de carácter leve.

De forma global, en los ensayos fase II y fase III, se detectaron acontecimientos relacionados con los trastornos cardíacos (insuficiencia cardíaca, angina de pecho) más frecuentemente en el grupo de avacopán frente al grupo de PDN. Sin embargo, el TAC afirmó que la incidencia global de acontecimientos CV graves fue mayor en el grupo comparador. Se ha aceptado realizar un estudio de seguridad postautorización para hallar el alcance de los riesgos CV en los pacientes que reciben avacopán.

La incidencia del descenso de glóbulos blancos en los pacientes tratados con avacopán no fue mayor que en el grupo de comparación. En el estudio de fase III, 39 sujetos (23,8%) del grupo de comparación y 31 sujetos (18,7%) del grupo de avacopán sufrieron EA asociados a un recuento bajo de glóbulos blancos. Un total de 8 sujetos (4,9%) del grupo comparador sufrieron EA graves de neutropenia o linfopenia, en comparación con 4 sujetos (2,4%) del grupo de avacopán; en todos, el evento se resolvió, y en 3 de los casos (uno del grupo de avacopán) se interrumpió o suspendió el tratamiento. En los ensayos fase II, la incidencia de linfopenia grado 3 fue superior en el grupo de avacopán (23,3% frente a 5,9%).

En el desarrollo del fármaco se clasificó como riesgo identificado importante el daño hepático. Como riesgos potenciales importantes, se definieron la seguridad CV, las infecciones graves y el riesgo de malignidad.

Seguridad por estratos

Con respecto al tratamiento inmunosupresor de base (CYC o RTX), la incidencia de infecciones e infestaciones, trastornos gastrointestinales, y trastornos de la sangre y del

sistema linfático fue mayor en el estrato de CYC comparado con el de RTX para ambos grupos de tratamiento.

Los EA que tuvieron una diferencia en la incidencia de $\geq 5\%$ entre los dos estratos en el grupo de avacopán, pero que no mostraron la misma tendencia en el grupo de comparación, incluyeron los trastornos cardíacos y los trastornos hepatobiliares. Analizando los pacientes que recibieron avacopán, el 76,3% de los pacientes que recibieron avacopán + CYC vs. el 63,6% de los que recibieron avacopán + RTX sufrieron un EA relacionado con infecciones o infestaciones. En el grupo comparador, el 82,5% de los pacientes que recibieron CYC presentaron eventos de este tipo, frente al 72,0% de los que recibieron RTX.

En el ensayo ADVOCATE la incidencia de trastornos cardíacos fue del 25,4% en el estrato CYC frente al 10,3% en el de RTX en el grupo de avacopán; y del 12,3% y 13,1%, respectivamente, en el grupo de comparación. La angina de pecho, la insuficiencia cardíaca y las palpitaciones parecían ser más frecuentes en el estrato de CYC.

La incidencia de trastornos hepatobiliares fue del 10,2% en el estrato de CYC frente al 3,7% en el de RTX en el grupo de avacopán y de 0,0% y 2,8%, respectivamente, en el grupo de comparación. Se debe tener en cuenta que los regímenes de CYC seguido de AZA o MMF tienen por sí mismos potencial hepatotóxico^{23,24,25}.

Valoración del beneficio clínico²⁶

Avacopán ha demostrado, de forma estadísticamente significativa, y frente a un régimen de disminución progresiva de dosis de PDN, no inferioridad en cuanto a la remisión de la enfermedad en la semana 26, y superioridad respecto al mantenimiento de la remisión de la enfermedad en la semana 52. La escala empleada (BVAS v3) es una escala validada que mide y pondera diversas manifestaciones de las vasculitis, permitiendo estimar la morbilidad y el pronóstico de la enfermedad. Dichas variables se pueden considerar clínicamente relevantes. Sin embargo, la diferencia absoluta entre los brazos de tratamiento para la remisión en la semana 26 es muy modesta (3,4%) y no se alcanzó la superioridad frente al grupo comparador; y la diferencia absoluta entre los tratamientos en la semana 52 no fue grande (12,5%). Las diferencias entre brazos en cuanto a las puntuaciones de la EVA fueron estadísticamente significativas únicamente en la semana 52 de tratamiento, no así en la semana 26. Esta diferencia supone una mejora en la calidad de vida a largo plazo y es clínicamente significativa; sin embargo, lo deseable sería una mejora más temprana.

Añadir avacopán al tratamiento con prednisona y RTX o CYC en pacientes con GPA o PAM grave y activa mejora las tasas de mantenimiento de la remisión y reduce la necesidad de

tratamiento con GC. Se puede considerar que el ahorro (mantenido en el tiempo) en el uso de GC tiene relevancia clínica a corto y largo plazo por los numerosos EA relacionados con este grupo de fármacos, especialmente cuando se administran a dosis altas y durante periodos prolongados.

En el ensayo pivotal, los pacientes del estrato RTX obtuvieron mejores resultados en cuanto a la remisión sostenida de la enfermedad en semana 52 que los tratados con CYC o la población general del ensayo, apuntando hacia un posible mayor beneficio clínico en este grupo. Sin embargo, se trata de un análisis de subgrupos y por tanto no se pueden extraer conclusiones definitivas al respecto. El esquema de RTX estudiado en el ensayo pivotal (inducción de la respuesta con 4 dosis semanales consecutivas, sin tratamiento de mantenimiento) no es el habitualmente utilizado en la práctica clínica (inducción de la respuesta con 4 dosis semanales consecutivas, seguido de dosis de mantenimiento cada 6 meses) por lo que existe incertidumbre en cuanto al beneficio clínico respecto a la pauta posológica estándar en la actualidad.

Discusión

Avacopán ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de la GPA y la PAM graves y activas. Se debe administrar en combinación con un tratamiento de RTX o CYC, y con GC según indicación clínica.

Existen dos fases en los tratamientos de las VAA: la fase de inducción de la remisión, y la fase de mantenimiento de la remisión.

Para la inducción de la remisión de las VAA con afectación orgánica y/o riesgo vital, se recomienda el uso de combinaciones de GC junto con RTX o CYC. Existe más experiencia de uso con CYC, pero en los últimos años se han publicado varios ensayos con RTX^{27,28} que demuestran la no inferioridad de RTX frente a CYC. Mientras que la sociedad científica europea EULAR recomienda ambas opciones para la remisión, y RTX en los casos de recaída, la Sociedad Americana de Reumatología (ACR) recomienda, si bien de forma condicional, RTX frente a CYC en esta fase de tratamiento. Sin embargo, la organización internacional KDIGO recomienda CYC frente a RTX en pacientes que presenten una TFGe muy reducida o en rápido descenso (con creatinina sérica > 4 mg/dl) por la escasez de datos en estos pacientes²⁹. Las dosis objetivo de GC en esta fase están en torno a 5 mg/día de PDN a los 4-5 meses de tratamiento, tras un régimen de disminución progresiva de dosis^{8,9}.

Para el mantenimiento de la remisión, se recomienda la administración de GC a bajas dosis junto con AZA, RTX, metotrexato (MTX) o MMF, mientras que leflunomida se considera un tratamiento de segunda línea en caso de intolerancia a los anteriores. Clásicamente, se

utilizaban tratamientos con CYC a largo plazo, pero su toxicidad los hace poco recomendables en la actualidad. AZA ha demostrado ser tan efectivo como CYC oral, con un mejor perfil de seguridad^{30,31} y mejores resultados que MMF en cuanto a recaídas³². Por su parte, RTX ha demostrado un mejor control de las recaídas frente a AZA en pacientes que recibieron inducción con CYC y GC³³.

Mientras que la sociedad científica europea EULAR recomienda RTX, y AZA o MTX como alternativas, la ACR establece, de forma condicional, un orden de preferencia: en primer lugar, RTX, en segundo lugar, MTX o AZA, y, en tercer lugar, MMF o leflunomida. La guía EULAR recomienda mantener el tratamiento de mantenimiento 24-48 meses tras conseguir la remisión de la enfermedad, si bien no se establece cuál debe ser la duración del tratamiento con GC; y la ACR menciona que la duración de todos los tratamientos de mantenimiento se debe regir por la situación clínica del paciente^{8,9}.

En cuanto a avacopán, la guía EULAR indica que puede considerarse su uso, en combinación con RTX o CYC, tanto en la inducción como en la remisión de la GPA y la PAM, como parte de una estrategia para reducir de forma sustancial la exposición a GC. Recomienda que se considere el uso de avacopán en pacientes en riesgo de desarrollar o de empeorar la toxicidad relacionada con GC, y en pacientes con un deterioro rápido de la función renal. Dicha guía establece que no se puede recomendar el uso de avacopán más allá de un año, por no disponer de evidencia al respecto.

En el ensayo pivotal ADVOCATE se estudió la no inferioridad y superioridad de avacopán frente a un régimen de disminución progresiva de dosis de PDN en cuanto a remisión y remisión sostenida de la enfermedad. El estudio demostró la no inferioridad de avacopán (administrado junto con GC según indicación clínica) en cuanto a la remisión de la enfermedad en la semana 26 (72,3% vs. 70,1%; diferencia 3,4%, p (no inferioridad) <0,0001). Sin embargo, no se alcanzó la significación estadística para la superioridad en esta variable. La remisión en semana 26 se basa en la escala BVAS v3, una escala validada utilizada en la evaluación de la actividad de las vasculitis que mide y pondera diversas manifestaciones de las vasculitis, permitiendo estimar la morbilidad y el pronóstico de la enfermedad. Dicha variable se puede considerar clínicamente relevante. Sin embargo, la diferencia absoluta entre los brazos de tratamiento para la remisión es muy modesta (3,4%).

En cuanto al mantenimiento de la remisión de la enfermedad en la semana 52, avacopán, administrado junto con GC según indicación clínica, ha demostrado superioridad frente a un régimen de disminución progresiva de dosis de PDN (54,9% vs. 65,7%, diferencia entre tratamientos: 12,5%, p (inferioridad) <0,0001, p (superioridad) 0,0066). Igualmente, esta variable se basa en la escala BVAS y se puede considerar clínicamente relevante. Sin embargo, la diferencia absoluta entre los brazos de tratamiento para la remisión sostenida

no fue grande (12,5%), y según lo expuesto anteriormente, es difícil separar la contribución de avacopán de la del resto de medicamentos utilizados en cada brazo del ensayo.

Los resultados obtenidos respecto de la remisión sostenida de la enfermedad en la semana 52 en los estratos de RTX y CYC fueron coherentes con los resultados de la población global. Por tanto, teniendo en cuenta las limitaciones de los análisis de subgrupos, los datos indican que se obtendría beneficio clínico con ambos esquemas.

En cuanto a las variables secundarias, los resultados de la variable secundaria GTI-CWS en la semana 26 también fueron estadísticamente significativos. Esta variable sólo se siguió en la primera mitad del estudio donde la diferencia de las dosis acumuladas medias de GC fueron más acusadas (en el grupo de avacopán fue de aproximadamente un tercio de las utilizadas por los pacientes del brazo comparador). Si bien, como el uso de GC después de la semana 26 fue similar entre los brazos, es esperable que el GTI-CWS no difiera entre las semanas 26 y 52. Se puede considerar que el ahorro (mantenido en el tiempo) en el uso de GC tiene relevancia clínica a corto y largo plazo por los numerosos EA relacionados con este grupo de fármacos, especialmente cuando se administran a dosis altas y durante periodos prolongados.

En el ensayo ADVOCATE se utilizaron escalas de calidad de vida, como recomienda EULAR. Las diferencias entre brazos en cuanto a las puntuaciones de la EVA fueron estadísticamente significativas únicamente en la semana 52 de tratamiento, no así en la semana 26. Esta mejora en la calidad de vida a largo plazo es clínicamente significativa; sin embargo, lo deseable desde el punto de vista clínico sería una mejora en la calidad de vida más temprana, como, por ejemplo, en la semana 26; si bien los resultados en dicha semana se ven afectados por los tratamientos de fondo utilizados.

Los pacientes con enfermedad renal (basada en el componente renal del BVAS) del brazo avacopán obtuvieron mejores resultados en la variable de cambio en la TFGe que los pacientes del brazo comparador; si bien la mejora es pequeña (de 3,2 ml/min/1,72m²) respecto a los valores basales de la población de estudio.

Como era esperable, la dosis acumulada de GC fue muy superior en el grupo del comparador frente al grupo de avacopán (3846,9 mg frente a 1675,5 mg, respectivamente). Sin embargo, cabe destacar que también se necesitó una cantidad significativa de GC en el grupo de avacopán, siendo el uso de GC no suministrados por el estudio superior en el grupo de avacopán.

Es importante tener en cuenta que no se controló el error tipo I en las variables secundarias, y por tanto su interpretación ha de realizarse con precaución.

La base de datos de seguridad disponible para avacopán es limitada respecto del seguimiento temporal. Avacopán presenta un perfil de seguridad diferente del que tienen los GC a altas dosis y, en general, no supondría un incremento en cuanto a los riesgos asociados, a excepción del aumento del riesgo de trastornos hepatobiliares, si bien existen numerosos factores de confusión al respecto. Hay varias limitaciones de los datos que impiden una evaluación definitiva de la valoración del riesgo de lesión hepática grave inducida por el fármaco. Estas incluyen una base de datos de seguridad clínica globalmente limitada, numerosos factores de confusión (como la hepatotoxicidad intrínseca de CYC, AZA y MMF) **Error! Marcador no definido.** **Error! Marcador no definido.** **Error! Marcador no definido.** y la incertidumbre de la magnitud del aumento del riesgo cuando avacopán se combina con CYC seguido de AZA o MMF.

En los pacientes tratados con avacopán, los EA graves más comunes, analizados de forma agrupada, fueron las infecciones e infestaciones y los trastornos hepatobiliares, mientras que, si se consideran de forma individual los EA graves, destacaron el empeoramiento de las vasculitis, la neumonía, la lesión renal aguda y la infección del tracto urinario.

Queda pendiente de establecer si avacopán, al igual que otros fármacos inmunomoduladores, incrementa el riesgo de aparición de neoplasias. Se puede considerar que los datos disponibles actualmente son demasiado limitados en cuanto al tiempo de seguimiento y a la exposición total como para ofrecer una garantía sustancial con respecto a este riesgo.

En resumen, el perfil de seguridad de avacopán en esta indicación se puede considerar aceptablemente caracterizado con los datos de seguridad disponibles. Sin embargo, se considera necesario hacer un seguimiento mediante estudios de seguridad postautorización de algunos aspectos, como las lesiones hepáticas, la aparición de neoplasias, las infecciones graves y el riesgo CV. Teniendo en cuenta la potencia del tratamiento concomitante administrado tanto en los grupos de avacopán como en los grupos de comparación, no siempre es posible delimitar qué EA se pueden atribuir como tal a avacopán. El perfil de seguridad de avacopán *per se* ha de interpretarse globalmente con el resto de la terapia inmunosupresora que se reciba para la GPA o la PAM. En general, el perfil de EA de avacopán + RTX parece ser más favorable que el de avacopán + CYC.

Por tanto, y teniendo en cuenta el diseño del ensayo, se dispone de evidencia del uso de avacopán, en general junto con dosis bajas de GC, más RTX o CYC seguida de AZA o MMF. Estas dosis de GC no fueron controladas durante el ensayo y por tanto es complicado de terminar cuál sería el esquema ideal a utilizar; sin embargo, se constata que, en general, gran parte de los pacientes en tratamiento con avacopán + RTX o CYC no podrían prescindir del uso de GC, si bien a dosis generalmente más bajas de las habituales. Este uso de dosis menores puede contribuir a la menor aparición de toxicidad relacionada con los

GC y tiene relevancia clínica a corto y largo plazo; sin embargo, se han detectado otros EA, entre los que destaca el aumento de riesgo de aparición de EA hepáticos, y otros que aún no han sido caracterizados por completo, de los que se espera obtener más información mediante los resultados de los estudios de seguridad postautorización.

Conclusión

Avacopán ha sido autorizado para el tratamiento de la GPA y la PAM graves y activas. Se debe administrar en combinación con un tratamiento de RTX o CYC, y con GC según indicación clínica.

Los resultados del ensayo ADVOCATE demuestran la no inferioridad de avacopán frente al comparador (PDN) en cuanto a la remisión de la enfermedad tras 26 semanas de tratamiento (si bien no se alcanzó la superioridad), y la superioridad frente al comparador respecto del mantenimiento de la remisión de la enfermedad tras 52 semanas de tratamiento. El diseño del ensayo presenta ciertas limitaciones que dificultan la cuantificación del efecto de avacopán dentro de los esquemas de tratamiento ensayados. Asimismo, los criterios de exclusión del estudio pivotal fueron bastante amplios y se excluyeron a los pacientes con GPA o PAM muy graves y las formas leves. En este sentido, no se recomienda utilizar avacopán en pacientes con GPA o PAM grave que se manifieste como hemorragia alveolar que requiera soporte ventilatorio invasivo, en pacientes con TFG_e <15 mL/min/1,73 m², que necesiten diálisis o recambio plasmático, con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos, ni tampoco en pacientes con tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C o VIH, dado que avacopán no se ha estudiado en dichas poblaciones.

Gran parte de los pacientes tratados con avacopán en el ensayo ADVOCATE continuaron precisando tratamiento con GC, con una dosis media acumulada que se podría considerar baja y que corresponde aproximadamente a un tercio de la utilizada en el grupo comparador. Por tanto, avacopán no sustituiría a los GC, sino que permitiría el uso de este grupo de fármacos a dosis menores de las habitualmente empleadas en pacientes con GPA o PAM.

En la elección del tratamiento de fondo en los pacientes tratados con avacopán se ha de tener en cuenta la evidencia disponible y la situación clínica del paciente (especialmente el riesgo vital y el estado de la función renal). En general, se deberá combinar el tratamiento con avacopán con un esquema de reducción progresiva de dosis de GC. Dicho esquema se basará en la evidencia disponible, y se individualizará según las características y la situación clínica de cada paciente. Para la inducción de la remisión, avacopán se debe administrar con un tratamiento de fondo, ya sea RTX (durante 4 semanas), o CYC IV u oral (durante 13 o

14 semanas, respectivamente). Se debe valorar combinar avacopán/avacopán con GC a dosis bajas según la situación clínica. Para el mantenimiento de la remisión, avacopán/avacopán se debe administrar en combinación con RTX, AZA o MMF, además de GC según indicación clínica. Se recomienda continuar el mantenimiento al menos 24 meses tras alcanzar la remisión, pero teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.

La experiencia de uso de CYC en VAA es, hasta el momento, mayor que la de RTX. La evidencia disponible para RTX es muy limitada en pacientes con TFGe muy reducida, en descenso rápido, con creatinina sérica > 4 mg/dl. Según la evidencia disponible hasta el momento, los esquemas que contienen avacopán/avacopán + RTX podrían tener menor riesgo de aparición de EA hepatobiliares, cardíacos e infecciosos que aquellos que contienen avacopán + CYC.

El perfil de seguridad de avacopán no supone, en general, un incremento en cuanto a los riesgos asociados a los tratamientos habitualmente empleados en estas indicaciones, a excepción del aumento del riesgo de trastornos hepatobiliares, si bien existen numerosos factores de confusión. Se realizarán estudios de seguridad postautorización para obtener más información del riesgo de lesiones hepáticas, aparición de neoplasias, infecciones graves y riesgo CV asociado al uso de avacopán.

No se debe iniciar el tratamiento con avacopán en pacientes con síntomas de enfermedad hepática, tales como niveles elevados de AST, ALT, fosfatasa alcalina o bilirrubina total que superen 3 veces el LSN, y tampoco si el recuento de leucocitos es inferior a 3500/ μ l, el recuento de neutrófilos es inferior a 1500/ μ l o el recuento de linfocitos es inferior a 500/ μ l. Durante el tratamiento con avacopán, se deberán supervisar las transaminasas hepáticas, la bilirrubina total y el recuento de leucocitos según esté clínicamente indicado y como parte del seguimiento del paciente con GPA o PAM. Debe evitarse el uso de inductores potentes de la enzima CYP3A4 con avacopán, y se deben usar con precaución los inhibidores potentes de dicha enzima. Es recomendable la profilaxis antiinfecciosa frente a *Pneumocystis jirovecii*.

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

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Liga Reumatológica Española (LIRE), la Federación Nacional de Asociaciones para la lucha contra las enfermedades de riñón (ALCER), la Cardioalianza y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.[¶]

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares								
Nombre	Avacopán (Tavneos®) ^{Error!} <small>Marcador no definido.</small>	Betametasona (Betametasona EFG) ³⁴	Deflazacort (Zamene®, Dezacor®, Deflazacort EFG) ³⁵	Dexametasona (Fortecortin®, Dexametasona EFG) ^{36,37}	Hidrocortisona (Actocortina®, Hidroaltesona®) <small>38,39</small>	Metilprednisolona (Solu-Moderin®, Urbason®, Metilprednisolona EFG) ^{40,41,42}	Prednisolona (Estilsona®, Paidocort®) ^{43,44}	Prednisona (Dacortin®, Prednisona EFG) ^{45,46}
Presentación	Vía oral: cápsulas duras 10 mg	Vía oral: gotas orales en solución 0,5 mg/ml	Vía oral: comprimidos 6 y 30 mg, gotas orales en suspensión 22,75 mg/ml	Vía oral: comprimidos 1,4,8 mg Vía IV: solución inyectable 4 mg/1ml, 40 mg/5ml	Vía oral: comprimidos 20 mg Vía IV: polvo para solución inyectable 75 mg y 373 mg	Vía oral: comprimidos 4, 16, 40 mg Vía IV: polvo para solución inyectable 8,20,40,125,250, 500 mg y 1 g	Vía oral: comprimidos, gotas orales en suspensión 7mg/ml, solución oral 3 mg/ml	Vía oral: comprimidos 2,5, 5, 10, 30, 50 mg

Posología	30 mg (3 cápsulas de 10 mg cada una) por vía oral dos veces al día, con las comidas. En combinación con RTX o CYC, y GC según indicación clínica	Dosis correspondiente diluida en agua.	Dosis variables en función de la patología a tratar					
Indicación aprobada en FT o no	Sí (GPA y PAM)	No específicamente GPA y PAM (sí en ciertas enfermedades reumatológicas)	Sí (GPA)	No específicamente GPA y PAM.	No	No	No (sí en ciertas enfermedades reumatológicas)	Sí (GPA)
Eventos adversos	Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, náuseas, diarrea, vómitos, aumento de ALT, GGT, AST, bilirrubina total, función hepática anormal y leucopenia.		<p>A corto plazo: aparición de úlceras gástricas y duodenales, reducción de la tolerancia a la glucosa y menor resistencia a las infecciones.</p> <p>A largo plazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistema endocrino: Síndrome de Cushing, obesidad faciotroncular con cara de luna llena, alteraciones en la secreción de hormonas sexuales (amenorrea, hirsutismo, impotencia). • Dermatológicos: acné esteroideo, retrasos en el tiempo de cicatrización de heridas, aparición de estrías. • Sistema musculoesquelético: atrofia y debilidad muscular, osteoporosis. • Oftalmológicos: glaucoma, cataratas, visión borrosa. 					

	<p>Frecuentes: Neumonía, rinitis, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, gastroenteritis, infección del tracto respiratorio inferior, celulitis, herpes zóster, gripe, candidiasis oral, herpes oral, otitis media, neutropenia, dolor en la zona superior del abdomen y CPK elevada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema nervioso central: depresión, irritabilidad, euforia, aumento del apetito y vigor, pseudotumor cerebral, manifestaciones de epilepsia latente. • Sistema digestivo: úlceras gástricas y duodenales, hemorragias gastrointestinales. • Metabolismo: reducción de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus; alteraciones electrolíticas como retención de sodio con formación de edemas y excreción aumentada de potasio. Inactividad o atrofia del córtex adrenal, retraso de crecimiento en los niños. • Sistema cardiovascular: hipertensión arterial, bradicardia (frecuencia «no conocida»). • Sistema inmunitario y hematopoyético: linfopenia, eosinopenia, policitemia, empeoramiento de los procesos inmunes, enmascaramiento de infecciones. <p>Sistema renal: Crisis renal esclerodérmica.</p>
<p>Conveniencia **</p>	<p>Tratamiento oral dos veces al día.</p>	<p>Administración generalmente una vez al día.</p> <p>Las presentaciones para vía IV permiten el tratamiento por dicha vía cuando la vía oral sea imposible o sea necesario un efecto inmediato.</p>
<p>Otras características diferenciales</p>	<p>245 mg de hidroxistearato de macrogolglicerol (Cremophor RH 40 o aceite de hidrogenado). Puede provocar molestias de estómago y diarrea.</p> <p>Avacopán es un sustrato de CYP3A4. La coadministración</p>	<p>La acción del GC puede verse afectada por la administración de los siguientes fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inductores enzimáticos: el efecto de los GC puede reducirse • Inhibidores enzimáticos: el efecto de los GC puede verse aumentado • Estrógenos: el empleo concomitante de estrógenos puede alterar el metabolismo de los GC. Las necesidades de GC pueden reducirse. • Antiácidos (aluminio y magnesio): posible disminución de los niveles plasmáticos de GC, con posible reducción de su actividad, por disminución de su absorción.

<p>de inductores o inhibidores de esta enzima puede afectar la farmacocinética de avacopán.</p> <p>No se puede excluir un efecto clínicamente relevante del excipiente hidroxistearato de macroglicol sobre sustratos sensibles de la P-gp con biodisponibilidad relativamente baja (p. ej., dabigatrán etexilato).</p>	<p>La administración de GC puede afectar a la acción de los siguientes fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Digitálicos: en caso de administración simultánea de GC y glucósidos digitálicos debe tenerse en cuenta que el efecto de estos puede potenciarse por la hipokaliemia. • Relajantes musculares: el uso de relajantes musculares no despolarizantes en pacientes tratados con GC, puede producir una relajación prolongada. • Diuréticos: la administración concomitante de diuréticos puede aumentar la excreción de potasio. • Anfotericina B: los GC pueden potenciar la hipokalemia ocasionada por la anfotericina B. • Antidiabéticos: los GC pueden reducir el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos. • Anticoagulantes: los GC pueden reducir el efecto anticoagulante de los derivados de la cumarina. • Ciclosporina: debido a la inhibición mutua del metabolismo, ciclosporina y GC no deben ser administrados conjuntamente, ya que puede incrementarse el riesgo de aparición de convulsiones cerebrales. • Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de EA sistémicos. <p>Los GC tienen numerosas contraindicaciones: absolutas, como las infecciones víricas agudas (ej. herpes simple, herpes zoster, varicela), y relativas (DM, glaucoma, osteoporosis, infecciones bacterianas crónicas, historial psiquiátrico, etc.).</p> <p>En general, los GC se pueden considerar equivalentes, teniendo en cuenta la duración de acción y las dosis empleadas⁴⁷.</p>
---	---

¶ Se ha comparado avacopán con los GC disponibles en España para terapia oral o IV en adultos. Se han excluido aquellos GC y/o presentaciones de GC para administración intramuscular, intraarticular, intrasinoval, rectal, etc., por entender que no son comparadores válidos en esta indicación. Los EA y las características diferenciales se han descrito en global para todos los GC, por lo que pueden existir EA que no queden reflejados en la tabla (p.ej. relacionados con la administración IV). Para una descripción completa de cada fármaco, acudir a FT.

Tabla 2. Régimen de disminución de dosis de prednisona en el ensayo ADVOCATE.

Study Day	Avacopan	Prednisone			
		Adults		Adolescents	
		≥55 kg	<55 kg	>37 kg	≤37 kg
Daily Prednisone Dose					
Day 1 to 7	0	60 mg	45 mg	45 mg	30 mg
Day 8 to 14	0	45 mg	45 mg	45 mg	30 mg
Day 15 to 21	0	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
Day 22 to 42	0	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Day 43 to 56	0	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Day 57 to 70	0	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
Day 71 to 98	0	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Day 99 to 140	0	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
≥Day141	0	0	0	0	0

Tabla 3. Ítems de la escala BVAS.

BVAS Items and Calculations	
Target Item	Description
General subscore	The following items receive the respective scores provided and the score is the sum of these values but cannot exceed 3 (max score is 3 regardless if sum is above): Myalgia (1), Arthralgia or arthritis (1), Fever ≥ 38 (2), Weight loss ≥ 2 kg (2)
Cutaneous subscore	The following items receive the respective scores provided and the score is the sum of these values but cannot exceed 6 (max score is 6 regardless if sum is above): Infarct (2), Purpura (2), Ulcer (4), Gangrene (6), Other skin vasculitis (2)
Mucous membranes/eyes subscore	The following items receive the respective scores provided and the score is the sum of these values but cannot exceed 6 (max score is 6 regardless if sum is above): Mouth ulcers / granulomata (2), Genital ulcers (1), Adnexal inflammation (4), Significant proptosis (4), Scleritis / Episcleritis (2), Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis (1), Blurred vision (3), Sudden visual loss (6), Uveitis (6), Retinal changes (6)
ENT subscore	The following items receive the respective scores provided and the score is the sum of these values but cannot exceed 6 (max score is 6 regardless if sum is above): Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata (4), Paranasal sinus involvement (2), Subglottic stenosis (6), Conductive hearing loss (3), Sensorineural hearing loss (6)
Chest subscore	The following items receive the respective scores provided and the score is the sum of these values but cannot exceed 6 (max score is 6 regardless if sum is above): Wheeze (2), Nodules or cavities (3), Pleural effusion / pleurisy (4), Infiltrate (4), Endobronchial involvement (4), Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage (6), Respiratory failure (6)
Cardiovascular subscore	The following items receive the respective scores provided and the score is the sum of these values but cannot exceed 6 (max score is 6 regardless if sum is above): Loss of pulses (4), Valvular heart disease (4), Pericarditis (3), Ischaemic cardiac pain (4), Cardiomyopathy (6), Congestive cardiac failure (6)

<p>Abdominal subscore</p>	<p>The following items receive the respective scores provided and the score is the sum of these values but cannot exceed 9 (max score is 9 regardless if sum is above): Peritonitis (9), Bloody diarrhoea (9), <i>Ischaemic abdominal pain</i> (6)</p>
<p>Renal subscore</p>	<p>The following items receive the respective scores provided and the score is the sum of these values but can not exceed 12 (max score is 12 regardless if sum is above): Hypertension (4), Proteinuria (4), Haematuria (6), Serum creatinine 125-249 (4), Serum creatinine 250-499 (6), Serum creatinine >=500 (8), <i>Rise in serum creatinine >30% or fall in creatinine clearance >25%</i> (6)</p>
<p>Nervous system subscore</p>	<p>The following items receive the respective scores provided and the score is the sum of these values but cannot exceed 9 (max score is 9 regardless if sum is above): Headache (1), Meningitis (3), Organic confusion (3), Seizures (9), <i>Cerebrovascular accident</i> (9), <i>Spinal cord lesion</i> (9), <i>Cranial nerve palsy</i> (6), <i>Sensory peripheral neuropathy</i> (6), <i>Mononeuritis multiplex</i> (9)</p>
<p>Other</p>	<p>If RBC casts and/or glomerulonephritis is checked, it should be added to the Renal Organ System with a Score of 6.</p> <p>Haematuria is also in the Renal organ system (also given a score of 6). Only one or the other should be included in the Renal System.</p> <p>If additional Other Items are checked the applicable organ system and whether the item is major or minor is indicated. Minor items are given an score of 2 and Major items are given a Score of 4. The maximum score within an organ system is still applicable.</p>
<p>Total BVAS Score</p>	<p>Sum of all individual scores described above (General + Cutaneous + Mucous membranes / eyes + ENT + Chest + Cardiovascular + Abdominal + Renal + Nervous System).</p>
<p>Note: Major items are indicated in <i>bold italics</i>.</p>	

Tabla 4. Variables de eficacia en el ensayo ADVOCATE.

Resultados de eficacia del ensayo ADVOCATE				
Variable evaluada en el estudio	Avacopán (n = 166)	Comparador (n = 164)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P
Resultados principales				
Remisión en la semana 26 n (% [IC 95%])	120 (72,3% [64,8%; 78,9%])	115 (70,1% [62,5%; 77,0%])	3,4% (-6,0% ; 12,8%)*	<0,0001 (no inferioridad) NS (superioridad)
Mantenimiento de la remisión en la semana 52 n (% [IC 95%])	109 (65,7% [57,9%; 72,8%])	90 (54,9%) [46,9%; 62,6%]	12,5% (2,6%; 22,3%)*	<0,0001 (no inferioridad) 0,0066 (superioridad)
Resultados secundarios de interés[£]				
Cambio desde la situación basal en el GTI-CWS en la semana 26 Media de mínimos cuadrados (error estándar) [n de sujetos evaluados]	39,7 (3,43) [n=154]	56,6 (3,45) [n=153]	-16,8 (-25,6; -8,0)	0,0002

<p>Cambio desde la situación basal en la puntuación EVA de la escala EQ-5D-5L de calidad de vida relacionada con la salud en la semana 26</p> <p>[n de sujetos evaluados]</p>	<p>9,1 (SE=1,38) [n=153]</p>	<p>5,5 (SE=1,39) [n=150]</p>	<p>3,6 (0,1; 7,2)</p>	<p>NS</p>
<p>Cambio desde la situación basal en la puntuación EVA de la escala EQ-5D-5L de calidad de vida relacionada con la salud en la semana 52</p> <p>[n de sujetos evaluados]</p>	<p>13,1 (10,3; 15,7) [n=149]</p>	<p>9,0 (4,3; 9,8) n=146]</p>	<p>5,9 (2,3; 9,6) (Media de mínimos cuadrados)</p>	<p>0,002</p>

* Estimación de la diferencia de tratamiento en %.

£ Las variables secundarias no se controlaron para evitar el error tipo I. No hubo un plan preespecificado para el ajuste de los intervalos de confianza para la multiplicidad de los puntos finales secundarios; sólo se presentan las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza del 95%, y no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

NS = no significativo; NP = no procede.

Tabla 5. Resultados de las variables principales por subgrupos de tratamiento

	N	n (% [IC 95%])	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto
Remisión en semana 26			
Pacientes que reciben RTX			
Avacopán	107	83 (77,6% [68,5%; 85,1%])	1,9% (-9,5%; 13,2%)
Prednisona	107	81 (75,7% [66,5%; 83,5%])	---
Pacientes que reciben CYC IV u oral			
Avacopán	59	37 (62,7% [49,1%; 75,0%])	3,1% (-14,7%; 20,8%)
Prednisona	57	34 (59,6% [45,8%; 72,4%])	---
Remisión sostenida en semana 52			
Pacientes que reciben RTX			
Avacopán	107	76 (71,0% [61,5%; 79,4%])	15,0 % (2,2%; 27,7%)
Prednisona	107	60 (56,1% [46,1%; 65,7%])	---
Pacientes que reciben CYC IV u oral			
Avacopán	59	33 (55,9% [42,4%; 68,8%])	3,3% (-14,8%; 21,4%)
Prednisona	57	30 (52,6% [39,0%;66,0%])	---

Figura 1. Esquema del ensayo ADVOCATE

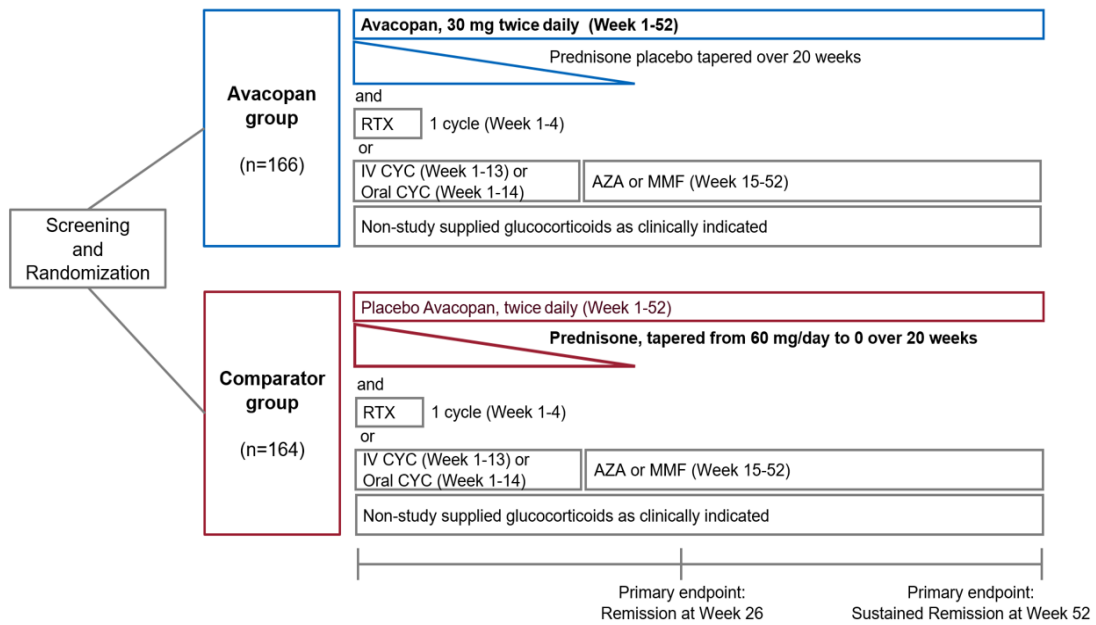
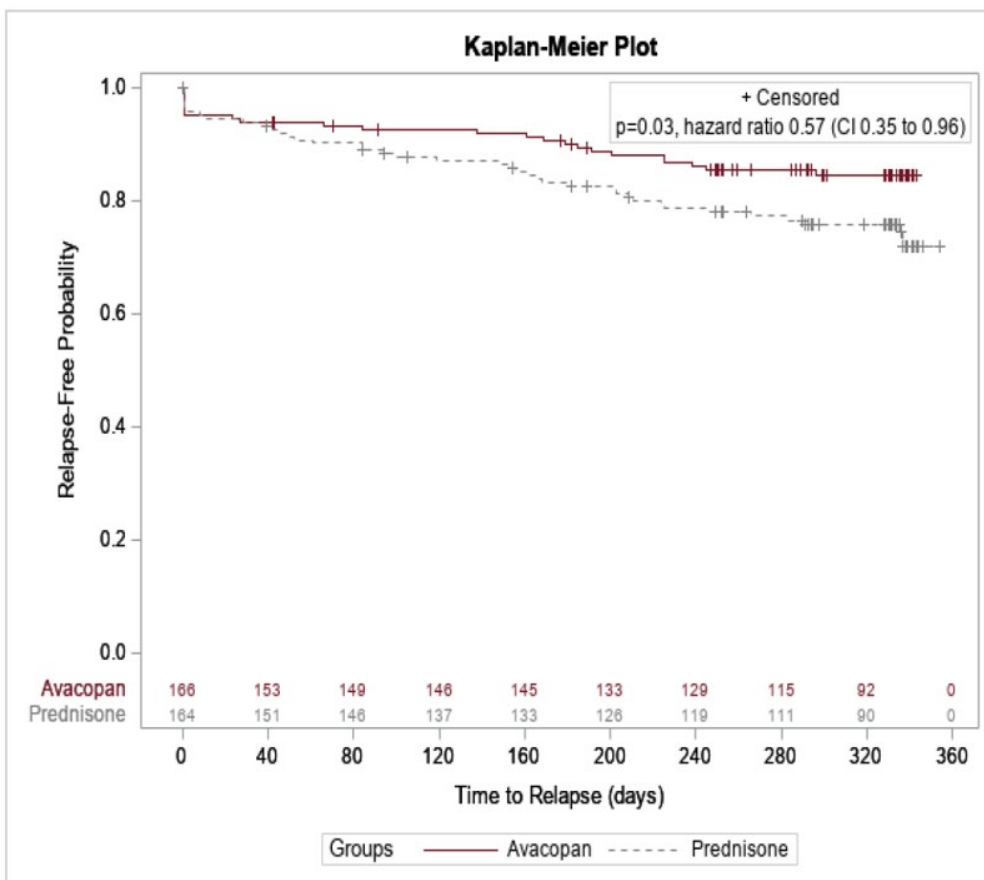


Figura 2. Dosis media diaria de GC por semana de estudio y brazo de tratamiento

Study Week

Figura 3. Distribución Kaplan-Meier de probabilidad de tiempo hasta la recaída en el ensayo ADVOCATE



Referencias

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report Tavneos (Avacopan) (EMA/708044/2021). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavneos-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Almaani, S., Fussner, L. A., Brodsky, S., Meara, A. S., Jayne, D. ANCA-associated vasculitis: an update. *J Clin Med* 2021; 10(7), 1446.
3. Berti, A., Matteson, E. L., Crowson, C. S., Specks, U., Cornec, D. Risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism among patients with incident ANCA-associated vasculitis: a 20-year population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2018;93:597–606.
4. Terrier, B., Chironi, G., Pagnoux, C., Cohen, P., Puéchal, X., Simon, A., et al. Factors associated with major cardiovascular events in patients with systemic necrotizing vasculitides: results of a longterm followup study. *J Rheumatol* 2014;41:723–9.
5. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report Tavneos ((2R,3S)-2-(4-Cyclopentylaminophenyl)-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)piperidine-3-carboxylic acid(4-methyl-3-trifluoromethylphenyl)amide) (EMADOC-1700519818-748110). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tavneos-epar-orphan-medicine-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
6. Romero-Gómez, C., Aguilar-García, J. A., García-de-Lucas, M. D., Cotos-Canca, R., Olalla-Sierra, J., García-Alegría, J. J., et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(2 Suppl 89); 11-8.
7. Mukhtyar, C., Lee, R., Brown, D., Carruthers, D., Dasgupta, B., Dubey, S., et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12), 1827-1832.
8. Calvo Alén, J., Cuadrado Lozano, M. J., Freire González, M. M., Martínez-Taboada, V. M., Muñoz Fernández, S., Úcar Angulo, E., et al. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, 1ª ed. Capítulo 37. Tratamiento de las vasculitis necrosantes. Sociedad Española de Reumatología 2014. ISBN (edición electrónica): 978-84-9022-858-6.
9. Hellmich, B., Sanchez-Alamo, B., Schirmer, J. H., Berti, A., Blockmans, D., Cid, M. C., et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023 [en prensa] doi:10.1136/ard-2022-223764.
10. Chung, S. A., Gorelik, M., Langford, C. A., Maz, M., Abril, A., Guyatt, G., et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(8); 1384-1393.
11. Robson, J., Doll, H., Suppiah, R., Flossmann, O., Harper, L., Höglund, P., et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1), 177-184.
12. Ficha técnica de Tavneos (avacopan). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211605002/FT_1211605002.html
13. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation (2R,3S)-2-(4-cyclopentylaminophenyl)-1-(2-fluoro-6-methylbenzoyl)piperidine-3-carboxylic acid(4-methyl-3-trifluoromethylphenyl)amide for the treatment of granulomatosis with polyangiitis (EMA/COMP/637490/2014) (EU/3/14/1373). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1372-public-summary-opinion-orphan-designation-2r3s-2-4-cyclopentylaminophenyl-1-2-fluoro-6_en.pdf

14. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation (2R,3S)-2-(4-cyclopentylaminophenyl)-1-(2-fluoro-6- methylbenzoyl)piperidine-3-carboxylic acid(4-methyl-3- trifluoromethylphenyl)amide for the treatment of microscopic polyangiitis (EMA/COMP/637435/2014) (EU/3/14/1372). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1372-public-summary-opinion-orphan-designation-2r3s-2-4-cyclopentylaminophenyl-1-2-fluoro-6_en.pdf
15. Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 Jan;65(1):1-11.
16. Miloslavsky, E. M., Naden, R. P., Bijlsma, J. W., Brogan, P. A., Brown, E. S., Brunetta, P., et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3), 543-546.
17. McDowell, P. J., Stone, J. H., Zhang, Y., Honeyford, K., Dunn, L., Logan, R. J., et al. Quantification of glucocorticoid-associated morbidity in severe asthma using the Glucocorticoid Toxicity Index. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(1); 365-372.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Avacopan for treating severe active granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis (TA825). Technology appraisal guidance. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta825/resources/avacopan-for-treating-severe-active-granulomatosis-with-polyangiitis-or-microscopic-polyangiitis-pdf-82613372500933>
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Avacopan (granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis, combination with rituximab or cyclophosphamide) of 4 August 2022. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5572/2022-08-04_AM-RL-XII_Avacopan_D-778_EN.pdf
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Avacopan (granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis, combination with rituximab or cyclophosphamide). Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8727/2022-08-04_AM-RL-XII_Avacopan_D-778_TrG_EN.pdf
21. Haute Autorité de Santé. Avis sur les médicaments. Tavneos. Première évaluation. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19742_TAVNEOS_PIC_INS_AvisDef_CT19742.pdf
22. Zorginstituut Nederland. GVS advice on avacopan (Tavneos®). Disponible en: <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2022/04/20/gvs-advice-avacopan-tavneos>
23. Ficha técnica de Genoxal (Ciclofosfamida) 200 mg y 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48972/FT_48972.html
24. Ficha técnica de Imurel (azatioprina) 50 mg polvo para solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/51003/FT_51003.html
25. Ficha técnica de Cellcept (micofenolato de mofetilo) 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96005005/FT_96005005.html
26. Hellmich, B., Flossmann, O., Gross, W. L., Bacon, P., Cohen-Tervaert, J. W., Guillevin, L., et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(5); 605-617.
27. Jones, R. B., Tervaert, J. W.C., Hauser, T., Luqmani, R., Morgan, M. D., Peh, C. A., et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363(3), 211-220.

28. Stone, J.H., Merkel, P.A., Spiera, R., Seo, P., Langford, C.A., Hoffman, G.S., et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32
29. Rovin, B. H., Adler, S. G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K. A., Chan, T. M., et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Chapter 9: Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int* 2021; 100(4); S1-S276.
30. Jayne, D., Rasmussen, N., Andrassy, K., Bacon, P., Tervaert, J. W. C., Dadoniené, J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349(1), 36-44.
31. Slot, M. C., Tervaert, J. W. C., Boomsma, M. M., Stegeman, C. A. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3–related vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51(2); 269-273.
32. Hiemstra, T. F., Walsh, M., Mahr, A., Savage, C. O., De Groot, K., Harper, L., et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(21); 2381-2388.
33. Guillevin, L., Pagnoux, C., Karras, A., Khouatra, C., Aumaitre, O., Cohen, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371(19); 1771-1780.
34. Ficha técnica de Betametasona Sonphar gotas orales en solución (betametasona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80594/FT_80594.html
35. Ficha técnica de Zamene (deflazacort). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58655/FT_58655.html
36. Ficha técnica de Fortecortin solución inyectable (dexametasona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/36225/FT_36225.html
37. Ficha técnica de Fortecortin comprimidos (dexametasona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/32224/FT_32224.html
38. Ficha técnica de Actocortina (hidrocortisona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/28824/FT_28824.html
39. Ficha técnica de Hidroaltesona (hidrocortisona) comprimidos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/25699/FT_25699.html
40. Ficha técnica de Solu-Moderín polvo para solución inyectable (metilprednisolona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/53203/FT_53203.html
41. Ficha técnica de Urbason polvo para solución inyectable (metilprednisolona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/34022/FT_34022.html
42. Ficha técnica de Urbason comprimidos (metilprednisolona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59123/FT_59123.html
43. Ficha técnica de Estilsona gotas orales en suspensión (prednisolona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47546/FT_47546.html
44. Ficha técnica de Paidocort solución oral (prednisolona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84003/FT_84003.html
45. Ficha técnica de Dacortin comprimidos (prednisona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47863/FT_47863.html
46. Ficha técnica de Prednisona Alonga comprimidos (prednisona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/38501/FT_38501.html

47. Piñeiro Corrales, G., Olivera Fernández, R., Guindel Jiménez, C. Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral mediante sonda. Anexo IV. Tabla de equivalencias de corticoides. Nutr Hosp 2006;21(Supl. 4):199-216.