

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopi-
sche Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophos-
phamid)

Vom 4. August 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 beschlos-
sen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009
(BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses
vom 4. August 2022 (BAnz AT 24.08.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Avacopan wie folgt ergänzt:**

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Avacopan

Beschluss vom: 4. August 2022

In Kraft getreten am: 4. August 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Januar 2022):

Tavneos ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. August 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Avacopan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt- richtung/ Verzer- rungs- poten- tial	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil beim Endpunkt „anhaltende Remission“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail, Vorteil bei den UE der SOC „Augenerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ADVOCATE: Randomisierte kontrollierte Studie über 52 Wochen, Avacopan vs. Prednison, jeweils in Kombination mit einem Cyclophosphamid- (gefolgt von Azathioprin/ Mycophenolatmofetil) oder Rituximab- (ohne Erhaltungstherapie) Dosierungsschema

Mortalität

Endpunkt	Avacopan N=166	Prednison N=164
	Todesfälle n (%)	Todesfälle n (%)
Gesamt mortalität	2 (1)	4 (2)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 16. Mai 2022) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	Avacopan vs. Prednison
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Remission			
Remission (in Woche 26)	120 (72)	115 (70)	1,03 ^a [0,90; 1,18]; 0,239
Anhaltende Remission (in Woche 52)	109 (66)	90 (55)	1,20 ^a [1,002; 1,43]; 0,007

Endpunkt	Avacopan N=166			Prednison N=164			Avacopan vs. Prednison
	n	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 26/56 LS-MW (SE) ^c	n	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 26/56 LS-MW (SE) ^c	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^e							
Änderung zu Woche 26	150	65,8 (19,5)	9,1 (1,4)	153	63,4 (22,7)	5,5 (1,4)	3,6 [-0,1; 7,2]; 0,053
Änderung zu Woche 52	149		13,0 (1,4)	146		7,1 (1,4)	5,9 [2,3; 9,6]; 0,002 Hedges' g 0,37 [0,14; 0,60]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Avacopan N=166			Prednison N=164			Avacopan vs. Prednison
	N ^f	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 26/56 LS-MW ^c (SE)	N ^f	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 26/56 LS-MW ^c (SE)	LS-MD [95 %-KI] ^d ; p-Wert
SF-36^e							
Psychischer Summenscore (MCS)							
Änderung zu Woche 26	154	44,2 (12,7)	4,8 (0,8)	147	42,1 (13,3)	3,3 (0,8)	1,6 [-0,6; 3,8]; 0,158
Änderung zu Woche 52	148		6,4 (0,8)	144		4,7 (0,8)	1,7 [-0,5; 3,9]; 0,133
Körperlicher Summenscore (PCS)							
Änderung zu Woche 26	153	39,2 (10,3)	4,4 (0,7)	147	40,1 (10,5)	1,3 (0,7)	3,1 [1,2; 5,0]; 0,002 Hedges' g 0,36 [0,14; 0,59]
Änderung zu Woche 52	147		5,0 (0,7)	144		2,6 (0,8)	2,4 [0,4; 4,3]; 0,018 Hedges' g 0,28 [0,05; 0,51]

Nebenwirkungen

Endpunkte	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	Avacopan vs. Prednison
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert ^g
Zusammenfassung der UE			
UE	164 (99)	161 (98)	
UE Grad ≥ 3	49 (30)	59 (36)	k. A.
SUE	70 (42)	74 (45)	0,93 [0,73; 1,19]; 0,667
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	27 (16)	28 (17)	0,95 [0,59; 1,54]; 0,961
UE nach Systemorganklasse (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	113 (68)	124 (76)	0,90 [0,79; 1,03]; 0,167
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	101 (61)	83 (51)	1,20 [0,99; 1,46]; 0,078

Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankun- gen	92 (55)	93 (57)	0,98 [0,81; 1,18]; 0,901
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	76 (46)	87 (53)	0,86 [0,69; 1,07]; 0,226
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	73 (44)	85 (52)	0,85 [0,69; 1,06]; 0,188
Erkrankungen des Nervensys- tems	71 (43)	73 (45)	0,96 [0,75; 1,23]; 0,835
Untersuchungen	69 (42)	67 (41)	1,02 [0,73; 1,31]; 0,984
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- niums	68 (41)	80 (49)	0,84 [0,66; 1,07]; 0,188
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörungen	55 (33)	62 (38)	0,88 [0,66; 1,17]; 0,440
Gefäßkrankungen	48 (29)	48 (29)	0,99 [0,71; 1,38]; 1,000
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	45 (27)	54 (33)	0,82 [0,59; 1,15]; 0,302
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Kom- plikationen	37 (22)	48 (29)	0,76 [0,53; 1,10]; 0,186
Psychiatrische Erkrankungen	32 (19)	44 (27)	0,72 [0,48; 1,07]; 0,134
Erkrankungen des Immunsys- tems	30 (18)	41 (25)	0,72 [0,48; 1,10]; 0,162
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (16)	28 (17)	0,95 [0,59; 1,54]; 0,961
Herzkrankungen	26 (16)	21 (13)	1,22 [0,72; 2,06]; 0,558
Augenerkrankungen	25 (15)	43 (26)	0,58 [0,37; 0,90]; 0,018
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	20 (12)	16 (10)	1,23 [0,67; 2,26]; 0,623
Gutartige, bösartige und un- spezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (4)	16 (10)	0,39 [0,16; 0,94]; 0,044
Endokrine Erkrankungen	5 (3)	22 (13)	0,24 [0,10; 0,60]; 0,001
SUE nach Systemorganklasse (bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Stu- dienarm aufgetreten)			
Infektionen und parasitäre Er- krankungen	22 (13)	25 (15)	0,87 [0,52; 1,47]; 0,719
Erkrankungen des Immunsys- tems	14 (8)	21 (13)	0,67 [0,36; 1,25]; 0,267

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (5)	11 (7)	0,73 [0,31; 1,73]; 0,617
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (4)	12 (7)	0,60 [0,25; 1,43]; 0,331
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2)	9 (6)	0,47 [0,16; 1,41]; 0,248
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2)	11 (7)	0,30 [0,09; 0,98]; 0,053
UE von Interesse			
<i>Infektion</i>			
UE gesamt	113 (68)	124 (76)	
Schwere UE (Grad ≥ 3)	14 (8)	14 (9)	
SUE	22 (13)	25 (15)	
<i>Überempfindlichkeit</i>			
UE gesamt	68 (41)	70 (43)	
<i>Erhöhte Werte in Leberfunktionstests</i>			
UE gesamt	22 (13)	19 (12)	
<i>Erniedrigte Leukozytenzahl</i>			
UE gesamt	31 (19)	39 (24)	
<p>a. RR und 95%-KI (Wald-Methode): Nicht stratifiziert ausgewertet.</p> <p>b. 1-seitiger p-Wert zum α-Niveau von 0,025 signifikant: adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>c. Mittlere Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline pro Behandlungsgruppe.</p> <p>d. Unterschied der mittleren Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline zwischen den Behandlungsgruppen, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Höhere Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), bessere Lebensqualität (SF-36) bzw. bessere Nierenfunktion (eGFR).</p> <p>f. Eine Nierenbeteiligung war operationalisiert als das Vorliegen von ≥ 1 nierenbezogenem Item im BVAS.</p> <p>g. RR, 95%-KI und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert.</p> <p><i>Abkürzungen:</i> eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>			

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

ca. 2 180 – 2 280 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tavneos (Wirkstoff: Avacopan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tavneos-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avacopan sollte durch in der Therapie mit GPA oder MPA erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Avacopan wurde bei Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender Erkrankung, die sich als alveoläre Blutung manifestiert, die eine invasive Beatmung erfordert, und bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 15 ml/min/1,73 m², die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen, nicht untersucht.

Um das Sicherheitsprofil von Avacopan bezüglich z. B. Leberschädigung, schwerer Infektionen, Malignitäten und kardiovaskulärer Ereignisse weiter zu charakterisieren, wurde mit Zulassung von der EMA eine PASS-Studie gefordert.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid- Dosierungsschema</i>	
<i>Avacopan in Kombination mit Rituximab und ggf. Glukokortikoiden²</i>	
Avacopan	49 456,95 €
Rituximab	10 856,86 €
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Avacopan + Rituximab	60 313,81 € - 92 884,39 €
Avacopan + Rituximab + Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Zusätzlich notwendige GKV – Kosten:	101,03 €
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös, IV)³ und ggf. Glukokortikoiden</i>	

² Aus der Gruppe der Glucocorticoide wurde beispielhaft Prednisolon dargestellt.

³ Im Anschluss an die Behandlung mit Cyclophosphamid sollte laut Fachinformation (Tavneos, Stand 01/2022) Azathioprin oder ggf. Mycophenolatmofetil zusammen mit Avacopan eingesetzt werden. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden diese nicht berücksichtigt, da sie für das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Avacopan	49 456,95 €
Cyclophosphamid IV	177,68 € - 294,00 €
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Avacopan + Cyclophosphamid IV	49 634,63 € - 49 750,95 €
Avacopan + Cyclophosphamid IV + Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (peroral, PO)³ und ggf. Glukokortikoiden</i>	
Avacopan	49 456,95 €
Cyclophosphamid PO	143,94
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Avacopan + Cyclophosphamid PO	49 600,89 €
Avacopan + Cyclophosphamid PO + Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cyclophosphamid IV	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	4,3 – 6,5 ⁴	348,30 € - 526,50 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	4	4	284 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. August 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. August 2022

⁴ Es wird eine maximale Dauer von 13 Wochen = 91 Tage herangezogen.

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.