



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikros-  
kopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder  
Cyclophosphamid)

Vom 5. März 2026

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	25
4.	Verfahrensablauf .....	25
5.	Beschluss .....	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>35</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	35
2.	Bewertungsentscheidung .....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	35
2.2	Nutzenbewertung .....	35
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungs- nahmeverfahrens.....</b>	<b>36</b>
1.	Unterlagen des Stellungs- nahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungs- nahmeverfahrens.....	43

5.1	Stellungnahme: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH.....	43
5.2	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Adrian Schreiber.....	86
5.3	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Gunter Aßmann .....	95
5.4	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Marion Haubitz .....	105
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	113
D.	Anlagen .....	117
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	117
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	130

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Avacopan (Tavneos) wurde am 15. Februar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Tavneos zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 4. August 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Avacopan im Anwendungsgebiet „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)“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 3. Juni 2025 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von März 2024 bis einschließlich Februar 2025 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. September 2025 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 2. September 2025 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Avacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Avacopan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avacopan (Tavneos) gemäß Fachinformation**

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).

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.03.2026):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime:**

- Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA)
- oder
- Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen

Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben dem zu bewertenden Wirkstoff Avacopan ist der Wirkstoff Rituximab für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Darüber hinaus sind Glukokortikoide Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison im Anwendungsgebiet indiziert. Der Wirkstoff Cyclophosphamid ist für die Granulomatose mit Polyangiitis zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Plasmapherese in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt nur der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Avacopan vom 4. August 2022 vor, der durch den vorliegenden Beschluss ersetzt wird.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden" (2024)<sup>2</sup> und die „EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis“ (Update 2022)<sup>3</sup> abgestellt.

In der Regel wird die Therapie der MPA und GPA in zwei Behandlungsphasen unterteilt: die initiale Behandlung zur Remissionsinduktion und der darauffolgenden Therapie zum Remissionserhalt. In den Leitlinien werden für Patientinnen und

<sup>2</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh). Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 1.1 [online]. AWMF-Registernummer 060-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF); 2024. [Zugriff: 23.01.2026]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012|\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-ANCAassoziierten\\_Vaskulitiden\\_2024-08\\_2\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012|_S3_Diagnostik-Therapie-ANCAassoziierten_Vaskulitiden_2024-08_2_01.pdf).

<sup>3</sup> Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2024;83(1):30-47.

Patienten mit Organ- und lebensbedrohlichen Manifestationen der MPA und GPA zur Induktion der Remission Cyclophosphamid oder Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden empfohlen. Die Glukokortikoid-Dosis soll dabei schrittweise reduziert werden.

Zum Erhalt der Remission wird Rituximab als Mittel der ersten Wahl empfohlen.

Im Rahmen der Remissionsinduktion kann auch ein Plasmaaustausch (PLEX) zusätzlich zur medikamentösen Behandlung eine Behandlungsoption darstellen. Da die PLEX jedoch nur für ausgewählte Patientinnen und Patienten in Erwägung gezogen werden sollte, kommt diese nicht-medikamentöse Behandlung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

In der Gesamtschau werden vor dem Hintergrund, dass Cyclophosphamid nur für die Behandlung von Personen mit GPA zugelassen ist, folgende Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA)

oder

Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie regime wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder Mikroskopischer Polyangiitis (MPA) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie ADVOCATE zu Woche 26 vor.

Bei der Studie ADVOCATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase 3-Studie zum Vergleich von Avacopan mit Prednison, jeweils in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie regime.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die eine neu diagnostizierte oder rezidierte GPA oder MPA aufwiesen, die eine Behandlung mit

Rituximab oder Cyclophosphamid erforderte. Für einen Studieneinschluss war zudem das Vorliegen von  $\geq 1$  schwerwiegendem Item oder  $\geq 3$  weniger schwerwiegenden Items oder mindestens 2 nierenbezogenen Items im Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) notwendig.

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) durfte bei Eintritt in die Studie nicht weniger als 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> betragen und es durfte keine Dialysepflicht bestehen, so dass für diese Patientinnen und Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten verfügbar sind. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit einer alveolären Hämorrhagie, die eine invasive Beatmung erfordert, von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Im Interventionsarm wurde Avacopan oral über 52 Wochen entsprechend den Vorgaben der Fachinformation dosiert. Im Vergleichsarm wurde orales Prednison nach einem festgelegten Schema innerhalb von 20 Wochen vollständig ausgeschlichen. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und im Vergleichsarm jeweils ein Placebo zu Avacopan (52 Wochen) bzw. Prednison (20 Wochen).

In beiden Studienarmen bekamen die Studienteilnehmenden eine Hintergrundtherapie: entweder Rituximab wöchentlich für die ersten 4 Wochen oder Cyclophosphamid (intravenös oder oral) für die ersten 13 bzw. 14 Wochen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder gegebenenfalls Mycophenolatmofetil bis zum Studienende.

Nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide mussten im Studienverlauf möglichst vermieden werden. Die Anwendung von Glukokortikoiden war jedoch aufgrund einer behandlungsbedürftigen Komorbidität (wie Nebenniereninsuffizienz) oder bei einer Verschlechterung, ausbleibender Besserung oder Neuauftreten der Erkrankung erlaubt.

Insgesamt wurden 328 Erwachsene und 3 Jugendliche in die Studie eingeschlossen (Avacopan-Arm: N = 166 oder Prednison-Arm: N = 165).

Primäre Endpunkte der Studie ADVOCATE waren die Remission zu Woche 26 sowie die anhaltende Remission von Woche 26 bis Woche 52. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Nach der 52-wöchigen Behandlungsdauer schloss sich eine 8-wöchige Beobachtungsphase an.

#### *Zum Auswertungszeitpunkt*

Bei den anti-Neutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden setzt sich das Behandlungskonzept grundsätzlich aus zwei Therapiephasen zusammen, der Remissionsinduktion und der Remissionserhaltung.

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl im Dossier als auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zu Woche 26 vor und leitet auf Basis dieser Ergebnisse einen Zusatznutzen für Avacopan nur für die Remissionsinduktion ab.

Eine erfolgreiche Remissionsinduktion stellt vor dem Hintergrund der lebensbedrohlichen bzw. organgefährdenden Situation ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der schweren GPA und MPA dar. Die Relevanz der Remissionsinduktion wurde auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von den klinischen Sachverständigen hervorgehoben.

Entsprechend den nachgereichten Daten für die Teilpopulation der mit Rituximab behandelten Patientinnen und Patienten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Remission zu Woche 26. Die

Remission wurde in der Studie ADVOCATE definiert als das Vorliegen eines BVAS = 0 ohne Einnahme von Steroiden zur Behandlung der MPA oder GPA innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 und kein BVAS > 0 innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26, sofern eine außerplanmäßige Erhebung erfolgte. Im Avacopan-Arm erreichten 77,5 % und im Prednison-Arm 75,7 % eine Remission gemäß dieser Definition. Ohne Einbezug der Steroidfreiheit lag die Remission (BVAS = 0) bei 88,8 % im Avacopan-Arm und 86,0 % im Vergleichsarm.

Die Ergebnisse zur Remissionsinduktion bilden jedoch nur einen Teilaspekt der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung ab. In der Regel schließt sich nach Erreichen der Remission im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Erhaltungstherapie über mindestens 36 bis 48 Monate an, um das Auftreten von Rezidiven zu verhindern. Ergebnisse zum Remissionserhalt (z.B. zur anhaltenden Remission zu Woche 52) wurden jedoch nicht vorgelegt bzw. sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Avacopan ist nicht ausschließlich zur Remissionsinduktion, sondern allgemein zur Behandlung der aktiven schweren GPA und MPA zugelassen und wird in der Versorgungspraxis auch nach Erreichen der Remission weiter eingesetzt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avacopan ist somit die Beurteilung des gesamten Therapiekonzepts von Bedeutung, welches sowohl die Induktion als auch den Erhalt der Remission umfasst.

#### *Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Gesamtpopulation der Studie ADVOCATE aufbereitet. Diese sind jedoch unabhängig vom gewählten Auswertungszeitpunkt nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da ein relevanter Anteil der Studienteilnehmenden ein Cyclophosphamid-Regime erhalten hat, welches nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Zum einen erhielten die Patientinnen und Patienten ab Woche 15 eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder gegebenenfalls mit Mycophenolat-Mofetil und zum anderen erfolgte die Zuordnung zu dem Cyclophosphamid-Therapie regime unabhängig vom Vorliegen einer GPA.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer daher Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten zu Woche 26 nachgereicht, die im Vergleichs- oder Interventionsarm Rituximab zur Remissionsinduktion erhalten haben.

Die Daten dieser Teilpopulation zu Behandlungsende (Woche 52) sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da im Anschluss an die Remissionsinduktion keine Erhaltungstherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Entsprechend den Angaben der S3-Leitlinie<sup>4</sup> und den Ausführungen der medizinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren beginnt die Erhaltungstherapie mit Rituximab nach einer Remissionsinduktion mit Rituximab in der Regel 6 Monate nach der letzten Infusion. Die Erhaltungstherapie kann jedoch laut Fachinformation bereits ab Woche 16 nach der letzten Infusion eingeleitet werden.

Damit ist zu Woche 26 unklar, ob nicht bereits ein Teil dieser Studienteilnehmenden für eine Rituximab-Erhaltungstherapie schon zu einem früheren Zeitpunkt in Frage gekommen wäre.

<sup>4</sup> **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)**. Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 1.1 [online]. AWMF-Registernummer 060-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 23.01.2026]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-ANCAassoziierten\\_Vaskulitiden\\_2024-08\\_2\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012_S3_Diagnostik-Therapie-ANCAassoziierten_Vaskulitiden_2024-08_2_01.pdf).

Abgesehen von der fehlenden Erhaltungstherapie mit Rituximab erhielten die Studienteilnehmenden im Vergleichsarm nach Woche 20 auch keine Glukokortikoide mehr. Nur bei einer Verschlechterung der Erkrankung oder einem Rückfall konnten die Studienteilnehmenden Glukokortikoide oder andere Immunsuppressiva erhalten.

Gemäß den Dosierungs-Empfehlungen der S3-Leitlinie sollte hingegen die schrittweise Reduktion der Glukokortikoide bis zu einer täglichen Dosis von 5 mg/Tag erfolgen, die dann mindestens bis Woche 52 weitergeführt wird. Somit sind auch die vorliegenden Daten zu Woche 26, in denen Rituximab weitestgehend adäquat zur Remissionsinduktion eingesetzt wurde, mit Unsicherheiten behaftet, da von Woche 21 bis 26 ein Vergleich von Avacopan gegenüber Placebo erfolgte.

### Fazit

Die Daten der ADVOCATE-Studie sind nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da nicht nur das Erreichen einer Remission, sondern auch der Erhalt der Remission für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet werden muss. In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht umgesetzt. Davon abgesehen sind die Daten zur Remissionsinduktion zu Woche 26 aufgrund der Nichtbehandlung im Vergleichsarm nach Woche 20 mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA ein Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Therapie regime nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Avacopan aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze. Tavneos wurde als Orphan Drug zugelassen. Avacopan ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

Vom G-BA wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: Jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden entweder Rituximab für die Induktions- und Erhaltungsphase oder (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA) Cyclophosphamid zur Induktionsphase gefolgt von Rituximab zur Erhaltungsphase.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten der randomisiert kontrollierten Studie ADVOCATE zu Woche 26 vor. In der Studie ADVOCATE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan mit Prednison über 52 Wochen bei Personen mit schwerer MPA und GPA verglichen. In beiden Studienarmen erhielten die Studienteilnehmenden zusätzlich ein Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie regime.

Eine erfolgreiche Remissionsinduktion stellt ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der schweren GPA und MPA dar. Für die Teilpopulation der mit Rituximab behandelten Patientinnen und Patienten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt Remission (d. h. BVAS = 0 ohne Einnahme von Steroiden innerhalb der letzten 4 Wochen) zu Woche 26 in der Studie ADVOCATE.

Unabhängig davon bilden die Ergebnisse zur Remissionsinduktion jedoch nur einen Teilaspekt der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung ab. Für die Bewertung des Zusatznutzens ist entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes von Avacopan das gesamte Therapiekonzept von Bedeutung, welches sowohl die Induktion als auch den Erhalt der Remission umfasst.

In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht umgesetzt. Davon abgesehen sind die Daten zur Remissionsinduktion zu Woche 26 aufgrund der Nichtbehandlung im Vergleichsarm nach Woche 20 mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten vor, um den Zusatznutzen von Avacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung Erwachsener mit schwerer aktiver GPA und MPA abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Avacopan ist somit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Nutzenbewertungsdossier zugrunde gelegt.

Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet.

Maßgebliche Gründe hierfür sind unter anderem die gewählte Operationalisierung einer schweren, aktiven Krankheitsform sowie die fehlende Adjustierung im Rahmen der Routinedatenanalyse und Veranschlagung einer pauschalen Anteilsspanne von  $\pm 10\%$ . Trotz der Anwendung dieses pauschalen Anteilswertes stellen die vorliegenden Patientenzahlen jedoch eine bessere und aktuellere Schätzung im Vergleich zum vorherigen Verfahren von Avacopan (Beschluss vom 4. August 2022) dar.

## **2.3 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. Dezember 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tavneos-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tavneos-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avacopan sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte 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  $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , 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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg)<sup>5</sup>. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Die Dosierung der oralen Glukokortikoide ist patientenindividuell unterschiedlich. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die oralen Glukokortikoide zunächst hoch dosiert eingesetzt und dann schrittweise auf eine möglichst niedrige Dosierung patientenindividuell reduziert. In Kombination mit Avacopan sollten Glukokortikoide gemäß Fachinformation wie klinisch indiziert eingesetzt werden. Beispielhaft für die Gruppe der oralen Glukokortikoide wird aus wirtschaftlichen Gründen Prednisolon in den Wirkstärken 5 mg und 20 mg dargestellt. Darüber hinaus gibt es Packungen mit einer Wirkstärke von 10 mg und 50 mg.

Da in der Fachinformation keine konkrete Information zum Behandlungszyklus von Cyclophosphamid für die Induktionsphase vorliegt, erfolgt in der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Darstellung der Behandlung mit Cyclophosphamid für die Remissionsinduktion nach Empfehlung der S3-Leitlinie<sup>6</sup>. Für die Berechnung der Kosten für die intravenöse Behandlung mit Cyclophosphamid wird von 6 Infusionen ausgegangen (3 x alle 14 Tage und 3 x alle 21 Tage; 15 mg/kg Körpergewicht pro Infusion), da diese in der

<sup>5</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>6</sup> Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh). Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 1.1 [online]. AWMF-Registernummer 060-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 23.01.2026]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012l\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-ANCAassoziierten\\_Vaskulitiden\\_2024-08\\_2\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012l_S3_Diagnostik-Therapie-ANCAassoziierten_Vaskulitiden_2024-08_2_01.pdf).

Regel für eine Remission ausreichend sind<sup>1</sup>. Für die perorale Gabe wird dementsprechend eine Dauer von 3 Monaten mit täglicher Einnahme von 2 mg/kg Körpergewicht/Tag angenommen.

Die darauffolgende Erhaltungstherapie mit Rituximab soll laut Angaben der Fachinformation innerhalb von 4 Wochen nach der Krankheitsremission eingeleitet werden. Für die Berechnung der Kosten wird auf Basis der Ergebnisse zur CYCLOPS Studie von einer Dauer von 3 Monaten bis zur Krankheitsremission ausgegangen<sup>1</sup>. Exemplarisch werden 14 Tage nach Erreichen der Krankheitsremission bis zur Gabe der ersten Infusion der Erhaltungstherapie mit Rituximab berechnet.

Für den Beginn der Erhaltungstherapie mit Rituximab nach vorheriger Remissionsinduktion mit Rituximab wird in der Fachinformation nur der frühestmögliche Beginn angegeben. Entsprechend den Angaben der S3-Leitlinie und den Ausführungen der medizinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren beginnt die Erhaltungstherapie in der Regel 6 Monaten<sup>1,7</sup> nach der letzten Infusion.

Da es sich bei der MPA und GPA um eine chronische Erkrankung handelt, die eine langfristige Behandlung erfordert<sup>8</sup>, wird sowohl das erste Jahr der Behandlung mit der Induktions- und der anschließenden Erhaltungstherapie, sowie das Folgejahr dargestellt.

#### Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder Mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Avacopan in Kombination mit Rituximab und ggf. Glukokortikoiden</i>				
Avacopan	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Rituximab	1 x alle 7 Tage	1. Jahr: 4 Folgejahr: 0	1	1. Jahr: 4 Folgejahr: 0
Prednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös) gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolatmofetil und ggf. Glukokortikoiden</i>				
Avacopan	kontinuierlich,	365,0	1	365,0

<sup>7</sup> S3-Leitlinie: „Zur Remissionserhaltung nach einer Remissionsinduktion mit RTX [...] soll RTX 500 mg alle 6 Monate i.v. angewendet werden.“

<sup>8</sup> S3-Leitlinie: „Die Dauer der remissionserhaltenden Therapie soll bei RTX in der Regel mindestens 36 Monate, [...] betragen.“

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	2 x täglich			
Cyclophosphamid	alle 14 – 21 Tage	1. Jahr: 5 – 7 <sup>9</sup> Folgejahr: 0	1	1. Jahr: 5 – 7 <sup>9</sup> Folgejahr: 0
Azathioprin	kontinuierlich, 1 x täglich	1. Jahr: 267 <sup>10</sup> Folgejahr: 365,0	1	1. Jahr: 267 <sup>10</sup> Folgejahr: 365,0
Mycophenolatmofeti	kontinuierlich, 1 x täglich	1. Jahr: 267 <sup>10</sup> Folgejahr: 365,0	1	1. Jahr: 267 <sup>10</sup> Folgejahr: 365,0
Prednisolon	1 x täglich	patienten- individuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (peroral) gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolatmofetil und ggf. Glukokortikoiden</i>				
Avacopan	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Cyclophosphamid	1x täglich	1. Jahr: 98 <sup>11</sup> Folgejahr: 0	1	1. Jahr: 98 <sup>11</sup> Folgejahr: 0
Azathioprin	kontinuierlich, 1 x täglich	1. Jahr: 267 <sup>10</sup> Folgejahr: 365,0	1	1. Jahr: 267 <sup>10</sup> Folgejahr: 365,0
Mycophenolatmofetil	kontinuierlich, 1 x täglich	1. Jahr: 267 <sup>10</sup> Folgejahr: 365,0	1	1. Jahr: 267 <sup>10</sup> Folgejahr: 365,0
Prednisolon	1 x täglich	patienten- individuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

<sup>9</sup> Es wird eine Dauer von 13 Wochen = 91 Tage herangezogen.

<sup>10</sup> ab Woche 15

<sup>11</sup> Es wird eine Dauer von 14 Wochen = 98 Tage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Cyclophosphamid (intravenös) gefolgt von Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden</i>				
Cyclophosphamid <i>Induktionsphase</i>	3 x alle 14 Tage, gefolgt von 3 x alle 21 Tage	1. Jahr: 6 Folgejahr: 0	1	1. Jahr: 6 Folgejahr: 0
Rituximab <i>Erhaltungsphase</i>	2 x alle 14 Tage, gefolgt von 1 x alle 6 Monate	1. Jahr: 2,7 Folgejahr: 2	1	1. Jahr: 2,7 Folgejahr: 2
Prednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Cyclophosphamid (peroral) gefolgt von Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden</i>				
Cyclophosphamid <i>Induktionsphase</i>	1 x täglich	1. Jahr: 91 Folgejahr: 0	1	1. Jahr: 91 Folgejahr: 0
Rituximab <i>Erhaltungsphase</i>	2 x alle 14 Tage, gefolgt von 1 x alle 6 Monate	1. Jahr: 2,7 Folgejahr: 2	1	1. Jahr: 2,7 Folgejahr: 2
Prednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden</i>				
Rituximab <i>Induktionsphase</i>	1 x alle 7 Tage	1. Jahr: 4 Folgejahr: 0	1	1. Jahr: 4 Folgejahr: 0
Rituximab <i>Erhaltungsphase</i>	2 x alle 14 Tage, gefolgt von 1 x alle 6 Monate	1. Jahr: 2,9 <sup>12</sup> Folgejahr: 2	1	1. Jahr: 2,9 <sup>12</sup> Folgejahr: 2

<sup>12</sup> Beginn der Erhaltungstherapie ab 6.Monat nach Remissionsinduktion

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Prednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Avacopan in Kombination mit Rituximab und ggf. Glukokortikoiden</i>					
Avacopan	30 mg	60 mg	6 x 10 mg	365,0	2 190 x 10 mg
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4	4 x 500 mg + 12 x 100 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös) gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolatmofetil und ggf. Glukokortikoiden</i>					
Avacopan	30 mg	60 mg	6 x 10 mg	365,0	2 190 x 10 mg
Cyclophosphamid	15 mg/kg KG = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	1. Jahr: 5 – 7 Folgejahr: 0	1. Jahr: 5 x 1 000 mg + 5 x 200 mg – 7 x 1000 mg + 7 x 200 mg Folgejahr: 0
Azathioprin	77,7 mg	77,7 mg	1 x 75 mg	1. Jahr: 267 Folgejahr: 365,0	1. Jahr: 267 x 75 mg Folgejahr: 365 x 75 mg
Mycophenolatmofetil	2 g	2 g	4 x 500 mg	1. Jahr: 267 Folgejahr: 365,0	1. Jahr: 1 068 x 500 mg Folgejahr: 1 460 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (peroral) gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolatmofetil und ggf. Glukokortikoiden</i>					
Avacopan	30 mg	60 mg	6 x 10 mg	365,0	2 190 x 10 mg
Cyclophosphamid	2 mg/kg KG = 155,4 mg	155,4 mg	3 x 50 mg	1. Jahr: 98 Folgejahr: 0	1. Jahr: 294 x 50 mg Folgejahr: 0
Azathioprin	77,7 mg	77,7 mg	1 x 75 mg	1. Jahr: 267,0 Folgejahr: 365,0	1. Jahr: 267 x 75 mg Folgejahr: 365 x 75 mg
Mycophenolatmofetil	2 g	2 g	4 x 500 mg	1. Jahr: 267,0 Folgejahr: 365,0	1. Jahr: 1 068 x 500 mg Folgejahr: 1 460 x 500 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Cyclophosphamid (intravenös) gefolgt von Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden</i>					
Cyclophosphamid	15 mg/kg KG = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	1. Jahr: 6 Folgejahr: 0	1. Jahr: 6 x 1 000 mg + 6 x 200 mg Folgejahr: 0
Rituximab	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	1. Jahr: 2,7 Folgejahr: 2	1. Jahr: 2,7 x 500 mg Folgejahr: 2 x 500 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Cyclophosphamid (peroral) gefolgt von Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden</i>					
Cyclophosphamid	2 mg/kg KG = 155,4 mg	155,4 mg	3 x 50 mg	91	273 x 50 mg
Rituximab	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	1. Jahr: 2,7	1. Jahr: 2,7 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
				Folgejahr: 2	Folgejahr: 2 x 500 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden</i>					
Rituximab <i>Induktionsphase</i>	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4	4 x 500 mg + 12 x 100 mg
Rituximab <i>Erhaltungsphase</i>	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	1. Jahr: 2,9 Folgejahr: 2	1. Jahr: 2,9 x 500 mg Folgejahr: 2 x 500 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Avacopan 10 mg	540 HKP	19 324,65 €	1,77 €	1 100,34 €	18 222,54 €
Azathioprin 75 mg <sup>13</sup>	100 FTA	49,83 €	1,77 €	3,05 €	45,01 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	145,55 €	1,77 €	7,43 €	136,35 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	1 PIJ	33,69 €	1,77 €	1,24 €	30,68 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	70,83 €	1,77 €	3,29 €	65,77 €
Cyclophosphamid 50 mg	100 UTA	242,68 €	1,77 €	147,46 €	93,45 €
Mycophenolatmofetil 500 mg <sup>13</sup>	250 FTA	409,94 €	1,77 €	31,53 €	376,64 €
Prednisolon 5 mg <sup>13</sup>	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €
Prednisolon 20 mg <sup>13</sup>	100 TAB	21,62 €	1,77 €	0,81 €	19,04 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	145,55 €	1,77 €	7,43 €	136,35 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	70,83 €	1,77 €	3,29 €	65,77 €
Cyclophosphamid 50 mg	100 UTA	242,68 €	1,77 €	147,46 €	93,45 €
Prednisolon 5 mg <sup>13</sup>	100 TAB	15,43 €	1,77 €	0,33 €	13,33 €
Prednisolon 10 mg <sup>13</sup>	50 TAB	14,85 €	1,77 €	0,28 €	12,80 €
Prednisolon 10 mg <sup>13</sup>	20 TAB	12,95 €	1,77 €	0,13 €	11,05 €
Prednisolon 20 mg <sup>13</sup>	100 TAB	21,62 €	1,77 €	0,81 €	19,04 €
Prednisolon 20 mg <sup>13</sup>	50 TAB	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €
Prednisolon 20 mg <sup>13</sup>	20 TAB	13,84 €	1,77 €	0,20 €	11,87 €
Prednisolon 50 mg <sup>13</sup>	10 TAB	15,20 €	1,77 €	0,31 €	13,12 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; UTA = Überzogene Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2026

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für

<sup>13</sup> Festbetrag

Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

#### Diagnostik einer Hepatitis B - Infektion

Patientinnen beziehungsweise Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Rituximab eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden<sup>14</sup>.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

#### Prämedikation zur Prophylaxe

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Nicht zutreffend							
Rituximab in Kombinationstherapie mit Avacopan							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €

<sup>14</sup> S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
(GOP 32614)							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4,0	35,10 €
Paracetamol (1 000 mg, p.o.) <sup>13</sup>	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	4,0	3,01 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>							
<b>Rituximab als Erhaltungstherapie nach Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid</b>							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4,7	36,50 € <sup>15</sup>
Paracetamol (1 000 mg, p.o.) <sup>13</sup>	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	4,7	3,01 € <sup>15</sup>
<b>Rituximab für Remissionsinduktions- und Erhaltungstherapie</b>							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	8,9	65,99 € <sup>15</sup>
Paracetamol (1 000 mg, p.o.) <sup>13</sup>	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	8,9	3,01 € <sup>15</sup>
Abkürzungen: ILO = Infusionslösung; PLH = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten							

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

<sup>15</sup> Kosten gesamt für das 1. Jahr und das Folgejahr

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine

Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder Mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Avacopan (Tavneos); Tavneos 10 mg Hartkapseln; Stand: 15. Januar 2025

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. August 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 2. September 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avacopan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. September 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Avacopan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. Dezember 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Januar 2026 statt.

Mit Schreiben vom 27. Januar 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Februar 2026 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Februar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. März 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. Januar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. Februar 2026 17. Februar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. März 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. März 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

### **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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze:  
Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid)

Vom 5. März 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. März 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) 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 22. Januar 2026 (BAnz AT 17.03.2026 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Avacopan in der Fassung des Beschlusses vom 8. August 2022 (BAnz AT 06.09.2022 B2) und zuletzt geändert am 27. September 2022 (BAnz AT 18.10.2022 B4) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Avacopan wie folgt ergänzt:**

## **Avacopan**

Beschluss vom: 5. März 2026

In Kraft getreten am: 5. März 2026

BAnz AT 30.03.2026 B3

### **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 5. März 2026):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder Mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime:**

- Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA)

oder

- Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>16</sup>**

#### Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder Mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

<sup>16</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-114) und dem Addendum (A26-07), sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</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)

circa 2 330 – 2 850 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. Dezember 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tavneos-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tavneos-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Avacopan sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit GPA oder MPA erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte 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 m<sup>2</sup>, die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen, nicht untersucht.

Um das Sicherheitsprofil von Avacopan bezüglich zum Beispiel 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 Rituximab (RTX) und ggf. Glukokortikoiden</i>	
Avacopan	73 902,52 €
Rituximab 1. Jahr: Folgejahr:	10 767,60 € 0,00 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Avacopan + RTX Gesamt 1. Jahr: Gesamt Folgejahr:	84 670,12 € 73 902,52 €
Zusätzlich notwendige GKV – Kosten:	48,60 €
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (CYC) intravenös (i.v.) gefolgt von Azathioprin (AZA) oder Mycophenolatmofetil (MMF) und ggf. Glukokortikoiden</i>	
Avacopan	73 902,52 €
Cyclophosphamid 1. Jahr: Folgejahr:	202,12 € – 232,80 € 0,00 €
Azathioprin 1. Jahr: Folgejahr:	120,18 € 164,29 €
Mycophenolatmofetil 1. Jahr: Folgejahr:	1 609,01 € 2 199,58 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Avacopan + CYC i.v. + AZA Gesamt 1. Jahr: Gesamt Folgejahr:	74 224,82 € – 74 255,50 € 74 066,81 €
Avacopan + CYC i.v. + MMF Gesamt 1. Jahr: Gesamt Folgejahr:	75 713,65 € – 75 744,33 € 76 102,10 €
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid peroral (p.o.) gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolatmofetil und ggf. Glukokortikoiden</i>	
Avacopan	73 902,52 €
Cyclophosphamid p.o. 1. Jahr:	280,35 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Folgejahr:	0,00 €
Azathioprin 1. Jahr: Folgejahr:	120,18 € 164,29 €
Mycophenolatmofetil 1. Jahr: Folgejahr:	1 609,01 € 2 199,58 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Avacopan + CYC p.o. + AZA Gesamt 1. Jahr: Gesamt Folgejahr:	74 303,05 € 74 066,81 €
Avacopan + CYC p.o. + MMF Gesamt 1. Jahr: Gesamt Folgejahr:	75 791,88 € 76 102,10 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<i>Cyclophosphamid (i.v.) gefolgt von Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden</i>	
Cyclophosphamid 1. Jahr: Folgejahr:	202,12 € 0,00 €
Rituximab 1. Jahr: Folgejahr:	4 528,87 € 3 354,72 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
CYC i.v. + RTX Gesamt 1. Jahr: Gesamt Folgejahr:	4 730,99 € 3 354,72 €
Zusätzlich notwendige GKV – Kosten <sup>17</sup> :	50,00 €
<i>Cyclophosphamid (p.o.) gefolgt von Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden</i>	
Cyclophosphamid	280,35 €
Rituximab 1. Jahr: Folgejahr:	4 528,87 € 3 354,72 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
CYC p.o. + RTX Gesamt 1. Jahr: Gesamt Folgejahr:	4 809,22 € 3 354,72 €
Zusätzlich notwendige GKV – Kosten <sup>17</sup> :	50,00 €
<i>Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden</i>	
Rituximab 1. Jahr: Folgejahr:	15 631,94 € 3 354,72 €
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich

<sup>17</sup> gesamte Kosten für das 1. Jahr und das Folgejahr

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV – Kosten <sup>17</sup> :	79,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2026)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Cyclophosphamid und Rituximab jeweils in Kombinationstherapie mit Avacopan					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	5 – 7	500 € – 700 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4	400 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cyclophosphamid in Kombinationstherapie mit Rituximab					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	6	600 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1. Jahr: 2,7 Folgejahr: 2	470 €
Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	1. Jahr: 6,9	890 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern			Folgejahr: 2	

### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

#### Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder Mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. März 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. März 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 30.03.2026 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. September 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Avacopan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. Februar 2026 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avacopan (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskop



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

#### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avacopan (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid)

##### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Avacopan
- **Handelsname:** Tavneos
- **Therapeutisches Gebiet:** Granulomatose mit Polyangiitis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-09-15-D-1232

##### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 531,94 kB)

#### Modul 2

(PDF 828,01 kB)

#### Modul 3

(PDF 2,26 MB)

#### Modul 4

(PDF 6,35 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1259/>

15.12.2025 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Avacopan (Tavneos)

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).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

### **Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder Mikroskopischer Polyangiitis (MPA)**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie regime:

- Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA) oder
- Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden

Stand der Information: August 2025

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2025 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 649,94 kB)

### **Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 220,89 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2026
  - Mündliche Anhörung: 26.01.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.01.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(WORD 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Avacopan - 2025-09-15-D-1232*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.01.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.01.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avacopan (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskop

## **Beschlüsse**

### **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.02.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

**Letzte Änderungen** | **als RSS-Feed** ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. Januar 2026 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Avacopan**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	23.12.2025
Prof. Dr. med. Adrian Schreiber; Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin	29.12.2025
Prof. Dr. med. Gunter Aßmann / RUB-Universitätsklinikum Minden	04.01.2026
Prof. Dr. med. Marion Haubitz, Medizinische Klinik III (Nephrologie, Klinikum Fulda, gAG, Campus Marburg)	05.01.2026
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	05.01.2026

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH						
Herr Dr. Hardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Gladbach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Rost	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Stoll	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. med. Adrian Schreiber; Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin						
Herr Prof. Dr. Schreiber	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Gunter Aßmann / RUB-Universitätsklinikum Minden						
Herr Prof. Dr. Aßmann	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Prof. Dr. med. Marion Haubitz, Medizinische Klinik III (Nephrologie, Klinikum Fulda, gAG, Campus Marburg)						
Frau Prof. Dr. Haubitz	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Datum	23.12.2025
Stellungnahme zu	Avacopan (Tavneos®) Vorgangsnummer: 2025-09-15-D-1232 IQWiG-Bericht – Nr. 2151 Auftrag: A25-114 Version: 1.0 Stand: 10.12.2025 Veröffentlichung: 15.12.2025
Stellungnahme von	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorwort zur Stellungnahme</b></p> <p><i>Avacopan ist in Kombination mit einem Rituximab (RTX)- oder Cyclophosphamid (CYC)-Dosierungsschema für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) zugelassen (1, 2).</i></p> <p>Avacopan ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der C5aR-Antagonisten, der den Rezeptor des Komplementfaktors C5a hemmt und zur Behandlung der anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitis (AAV) eingesetzt wird. Alle vor der Zulassung von Avacopan im Jahr 2022 zur Therapie der AAV eingesetzten Arzneimittel wirken unspezifisch immunsuppressiv, mit den damit einhergehenden Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen der bisher standardmäßig verwendeten Glukokortikoide (glucocorticoids, GC) sind schwerwiegend und können lebensbedrohend sein, beispielsweise durch Infektionen, hohen Blutzucker und erhöhten Blutdruck. Zudem können Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Knochenbrüche belastend für die Patienten sein (3). Diese wurden in zahlreichen Studien ausreichend belegt. Die hohe Patientenrelevanz von GC wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren festgestellt. Neuartige spezifische Therapien sind dringend notwendig, denn trotz der verfügbaren Therapieoptionen besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an gezielten Therapien, welche auch durch einen reduzierten bzw. ohne den Einsatz von GC wirksam sind (4, 5). Durch den innovativen Therapieansatz der selektiven Blockade des C5aR adressiert Avacopan</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diesen hohen therapeutischen Bedarf GC-bedingte Nebenwirkungen signifikant zu vermindern und gleichzeitig eine Remissionsinduktion und deren Erhalt zu erreichen.</p> <p>Das Therapieziel der AAV ist immer primär das Erreichen und der Erhalt der Remission, d. h. eine relevante Verminderung der AAV-Symptomatik und damit der Krankheitslast für den Patienten. Die leitliniengerechte Therapie der AAV unterteilt sich in die Remissionsinduktion gefolgt von einem Remissionserhalt (6-9). Weitere wesentliche Therapieziele sind die Reduktion der GC-Dosis unter die Cushing-Schwelle (<math>\leq 5</math> mg/Tag bzw. <math>\leq 7,5</math> mg/Tag) sowie eine Verbesserung der Lebensqualität bei einem gleichzeitig akzeptablen Sicherheitsprofil.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Avacopan als <b>Orphan Drug</b> wurde erstmals <b>im Jahr 2022</b> (Vorgangsnummer 2022-02-15-D-778) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veranlasst und durchgeführt. Der G-BA stellte einen <b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b> fest (10). Die Nutzenbewertung erfolgte auf Grundlage der ADVOCATE Studie und dem darin vom G-BA festgestellten medizinischen Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit RTX oder CYC gegenüber Prednison in Kombination mit RTX oder CYC für die anhaltende Remission <b>zu Woche 52</b> (10, 11).</p> <p>Das <b>vorliegende Dossier</b> (2025-09-15-D-1232) wurde eingereicht, da Avacopan die Umsatzschwelle von 30 Mio. Euro innerhalb von zwölf Kalendermonaten überschritten hatte und damit eine Nutzenbewertung unter den Bedingungen eines Volldossiers und daher gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nach § 35a SGB V notwendig wurde. Aufgrund der Änderung der zVT können die gezeigten signifikanten Vorteile im</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remissions<u>erhalt</u> zu Woche 52 – anders als in der Erstbewertung unter Orphan Drug-Bewertung – nun nicht mehr in Gänze zur Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens herangezogen werden. Die Erhaltungstherapie mit RTX – die jetzt maßgeblicher Teil der zVT ist – konnte in der ADVOCATE Studie nicht abgebildet werden, da diese zum damaligen Zeitpunkt nicht zugelassen war.</p> <p>Auf Grundlage der ADVOCATE Studie kann daher ein Zusatznutzen von Avacopan nur aus den bis zum Auswertungszeitpunkt Woche 26 vorliegenden Daten abgeleitet werden. Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH (FMCN) beansprucht auf Basis der vorliegenden Daten <b>einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Remissionsinduktion zu Woche 26.</b></p> <p>Diese Daten erlauben eine Bewertung der Teilfragestellung zu Patienten in der Remissions<u>induktion</u>. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reicht die FMCN eine neue Auswertung des Datenschnitts <u>zu Woche 26</u> ein, die ausschließlich Patienten berücksichtigt, die entweder Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben. Damit reagiert die FMCN auf die Änderung der zVT durch den G-BA kurz vor Einreichung des Dossiers sowie auf die entsprechende Kritik des IQWiG. Mit den jetzt vorliegenden Daten sind alle formalen Anforderungen des G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens für Avacopan in der Remissionsinduktion erfüllt.</p> <p>Für die Teilpopulation derjenigen Patienten in der ADVOCATE Studie, die Avacopan in Kombination mit RTX zur Remissionsinduktion zu</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten der randomisiert kontrollierten Studie ADVOCATE zu Woche 26 vor. In der Studie ADVOCATE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan mit Prednison über 52 Wochen bei Personen mit schwerer MPA und GPA verglichen. In beiden Studienarmen erhielten die Studienteilnehmenden zusätzlich ein Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapie regime.</p> <p>Eine erfolgreiche Remissionsinduktion stellt ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der schweren GPA und MPA dar. Für die Teilpopulation der mit Rituximab behandelten Patientinnen und Patienten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt Remission (d. h. BVAS = 0 ohne Einnahme von Steroiden innerhalb der letzten 4 Wochen) zu Woche 26 in der Studie ADVOCATE.</p> <p>Unabhängig davon bilden die Ergebnisse zur Remissionsinduktion jedoch nur einen Teilaspekt der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung ab. Für die Bewertung des Zusatznutzens ist entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes von Avacopan das gesamte Therapiekonzept von Bedeutung, welches sowohl die Induktion als auch den Erhalt der Remission umfasst.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Woche 26 erhalten haben, zeigt die FMCN patientenrelevante Vorteile gegenüber der zVT, Prednison in Kombination mit RTX, durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine vergleichbare Wirksamkeit, gezeigt durch ähnlich hohe Remissionsraten bei über 70 % der Patienten,</li> <li>• eine patientenrelevante und statistisch signifikante Reduzierung der GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle (<math>\leq 5</math> mg/Tag bzw. 7,5 mg/Tag) einhergehend mit der Vermeidung bzw. Verringerung von GC-bedingten Nebenwirkungen,</li> <li>• eine statistisch signifikant verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>• ein statistisch signifikant überlegenes Sicherheitsprofil.</li> </ul> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte beansprucht die FMCN <b>einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Remissionsinduktion (Woche 26)</b>.</p> <p>Die FMCN hebt hervor, dass Avacopan den ungedeckten therapeutischen Bedarf in der Behandlung der AAV deckt. Dieser besteht darin, dass die bisherigen Standardtherapien und vom G-BA als zVT festgelegten Therapien trotz hoher Remissionsraten mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sind, die maßgeblich auf die notwendige Langzeitgabe von GC zurückzuführen sind. Dieser Behandlungsvorteil von Avacopan, aufgrund der Reduzierung von GC, spiegelt sich in einer mit der bisherigen Standardbehandlung, der Behandlung mit Prednison in Kombination mit RTX, vergleichbaren Wirksamkeit bei gleichzeitig signifikant verbessertem Sicherheitsprofil</p>	<p>In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht umgesetzt. Davon abgesehen sind die Daten zur Remissionsinduktion zu Woche 26 aufgrund der Nichtbehandlung im Vergleichsarm nach Woche 20 mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten vor, um den Zusatznutzen von Avacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung Erwachsener mit schwerer aktiver GPA und MPA abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Avacopan ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und verbesserter Lebensqualität wider. In den Empfehlungen der vier relevanten AAV-Leitlinien – DGRh (2024), DGfN (2025), KDIGO (2024) und EULAR (2022) – wird deshalb der Einsatz von Avacopan im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung für die Remissionsinduktion empfohlen (6-9).</p> <p>Die FMCN nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und geht dabei insbesondere auf die folgenden Aspekte ein:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anpassung der zVT</li><li>• Eignung der ADVOCATE Studie zum Vergleich gegenüber der zVT zur Remissionsinduktion (Woche 26)</li><li>• Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, die entweder Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben, für die Remissionsinduktion (Woche 26)</li><li>• Schweregrad der Erkrankung bei den Patienten in der ADVOCATE Studie</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.10 Z. 8f.  S. I.10 Tab. 4</p>	<p><b>Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG <i>„Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 26.08.2025 und damit kurz vor Eingang des Dossiers durch den pU gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst.“</i></p> <p><b>„Indikation</b> <i>Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA</i></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA)</i></li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden“</i></li> </ul> <p><b>Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</b></p>	<p>Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die kurzfristige Anpassung der zVT nach Aufforderung zur Einreichung des Dossiers erfolgte für die FMCN überraschend, da diese Änderung für das Unternehmen nicht unmittelbar vorhersehbar war. Für die FMCN war die Anpassung der zVT nicht absehbar, da seit dem Beratungsgespräch 2020 keine grundlegenden diesbezüglichen Änderungen in den relevanten Leitlinien vorgenommen wurden.</p> <p>Im Hinblick auf die Gewährleistung eines fairen Verfahrens wird dies kritisch bewertet, da durch diese Kurzfristigkeit der FMCN die Möglichkeit einer sachgerechten Anpassung der im Dossier vorgelegten Evidenz an die aktuelle zVT genommen wurde. Durch die Anpassung der zVT kann die Evidenz der ADVOCATE Studie nur noch teilweise berücksichtigt werden.</p> <p>Der Einschätzung des IQWiG entgegenkommend, reicht die FMCN die Nachberechnungen für die Teilpopulation der Patienten, die entweder Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben, zu Woche 26 und damit zu einem geeigneten Zeitpunkt zur Bewertung der Remissionsinduktion im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme ein.</p>	<p>Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. August 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.</p> <p>Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Avacopan wird insbesondere auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden“ (2024) und die „EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis“ (Update 2022) abgestellt.</p> <p>In der Regel wird die Therapie der MPA und GPA in zwei Behandlungsphasen unterteilt: die initiale Behandlung zur Remissionsinduktion und der darauffolgenden Therapie zum Remissionserhalt. In den Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit Organ- und lebensbedrohlichen Manifestationen der MPA und GPA zur Induktion der Remission Cyclophosphamid oder</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden empfohlen. Die Glukokortikoid-Dosis soll dabei schrittweise reduziert werden.</p> <p><b>Zum Erhalt der Remission wird Rituximab als Mittel der ersten Wahl empfohlen.</b></p>

<p>S. I.12 Z. 12ff.</p> <p>S. I.19 Z. 22ff.</p> <p>S. I.18 Z. 30ff.</p> <p>S. I.18f. Z. 34ff.</p> <p>S. I.26 Z. 8ff.</p>	<p><b>Eignung der ADVOCATE Studie zum Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Remissionsinduktion (Woche 26)</b></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</p> <p><i>„Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Grundlage seiner Informationsbeschaffung die Studie ADVOCATE [2-4] zum direkten Vergleich von Avacopan gegenüber der von ihm herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die vom pU eingeschlossene Studie ADVOCATE erlaubt keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i></p>	
--	--	--

*„Die vom pU herangezogene Gesamtpopulation ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da ein relevanter Anteil von 35 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Cyclophosphamid-Therapieregime erhielt, das nicht der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Erhaltungstherapie mit Rituximab entspricht. Die Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Therapieregime (65 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) erhielten nur eine Induktionstherapie ohne anschließende Remissionserhaltung mit Rituximab“*

*„Wie der pU selbst beschreibt, liefern Ergebnisse zu Woche 26 lediglich Informationen zur Remissionsinduktion. Diese bilden jedoch nur einen Teil der Fragestellung ab, da – sofern Daten über die Remissionsinduktion hinaus erhoben werden – nach erfolgreicher Remissionsinduktion relevant ist, ob die Remission erhalten bleibt.“*

*„Darüber hinaus ist fraglich, ob der Auswertungszeitpunkt Woche 26 in der Studie ADVOCATE zur Bewertung der Remissionsinduktion adäquat ist. Aus dem europäischen Bewertungsbericht geht hervor (eigene Berechnung), dass 75 der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation (22,7 %) bis Woche 26 vollständig beobachtet wurden und bis dahin keine Remission erreicht haben [16].“*

***„Ergänzender Hinweis***

*Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs im Jahr 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Therapieregime festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.“*

<p><b>Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</b></p> <p>Die Therapie der AAV wird mit der Remissionsinduktion und dem sich daran anschließenden Remissionserhalt in zwei Phasen eingeteilt (6-9).</p> <p>Wie das IQWiG zutreffend festgestellt hat, eignen sich die Ergebnisse der ADVOCATE Studie zu Woche 26 zur Bewertung der Remissionsinduktion. Bedauerlicherweise folgt das IQWiG dieser eigenen Einschätzung in der Evidenzbewertung nicht, obwohl dies sachlich geboten gewesen wäre. Da die Teilpopulation der Patienten, die Prednison in Kombination mit RTX im Vergleichsarm erhalten haben, die Anforderungen der aktuellen zVT für die Remissionsinduktion erfüllt, fordert die FMCN mit Nachdruck, eine Berücksichtigung dieser Teilpopulation in der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Avacopan.</p> <p>Dieses begründet sich wie folgt:</p> <p>Gemäß Fachinformation wird RTX in Kombination mit GC zur Remissionsinduktionstherapie einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (insgesamt 4 Infusionen) gegeben. Die Erhaltungstherapie mit RTX darf <b>frühestens</b> 16 Wochen nach der letzten RTX-Infusion eingeleitet werden (12). Dieses Therapieregime zum Remissionserhalt wird durch die S3-Leitlinie der DGRh konkretisiert. Diese empfiehlt nach der Remissionsinduktion zur Aufrechterhaltung der Remission die Gabe von RTX im Abstand von jeweils sechs Monaten (7).</p> <p>In der ADVOCATE Studie erfolgte die letzte Gabe von RTX zur Remissionsinduktion in Woche 3. Gemäß S3-Leitlinie der DGRh</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten zu Woche 26 nachgereicht, die im Vergleichs- oder Interventionsarm Rituximab zur Remissionsinduktion erhalten haben.</p> <p>Die Daten dieser Teilpopulation zu Behandlungsende (Woche 52) sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da im Anschluss an die Remissionsinduktion keine Erhaltungstherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Entsprechend den Angaben der S3-Leitlinie<sup>1</sup> und den Ausführungen der medizinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren beginnt die Erhaltungstherapie mit Rituximab nach einer Remissionsinduktion mit Rituximab in der Regel 6 Monate nach der letzten Infusion. Die Erhaltungstherapie kann jedoch laut Fachinformation bereits ab Woche 16 nach der letzten Infusion eingeleitet werden.</p> <p>Damit ist zu Woche 26 unklar, ob nicht bereits ein Teil dieser Studienteilnehmenden für eine Rituximab-Erhaltungstherapie schon zu einem früheren Zeitpunkt in Frage gekommen wäre.</p> <p>Abgesehen von der fehlenden Erhaltungstherapie mit Rituximab erhielten die Studienteilnehmenden im Vergleichsarm nach Woche 20 auch keine Glukokortikoide mehr. Nur bei einer Verschlechterung der Erkrankung oder einem Rückfall konnten die Studienteilnehmenden Glukokortikoide oder andere Immunsuppressiva erhalten.</p> <p>Gemäß den Dosierungs-Empfehlungen der S3-Leitlinie sollte hingegen die schrittweise Reduktion der Glukokortikoide bis zu einer</p>
--	--

<sup>1</sup> **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)**. Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 1.1 [online]. AWMF-Registernummer 060-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 23.01.2026]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012|\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-ANCAassoziierten\\_Vaskulitiden\\_2024-08\\_2\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012|_S3_Diagnostik-Therapie-ANCAassoziierten_Vaskulitiden_2024-08_2_01.pdf).

<p>sollte die erste RTX-Gabe zum Remissionserhalt sechs Monate nach Einleitung der Remissionsinduktion erfolgen und damit zu einem späteren Zeitpunkt als Woche 26. Somit erfüllt die Teilpopulation der Patienten, die entweder Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination RTX erhalten haben, die Anforderungen der aktuellen zVT für die Remissionsinduktion.</p> <p>Das IQWiG stellt die Zulässigkeit der Wahl des Auswertungszeitpunkts zur Remissionsinduktion und damit die grundlegende Eignung der vorgelegten Evidenz zur Beurteilung der Remissionsinduktion in Frage. Die FMCN widerspricht dieser Feststellung ausdrücklich und verweist auf das etablierte Vorgehen in klinischen Studien zur AAV, wonach die Beurteilung der Remissionsinduktion standardmäßig zu Woche 26 erfolgt (13, 14). Die Wahl dieses Zeitpunktes steht im Einklang mit der Empfehlung der S3-Leitlinie der DGRh und der EULAR-Leitlinie, die Erhaltungstherapie mit RTX sechs Monate nach Remissionsinduktion zu beginnen (6, 7). Aus Sicht der FMCN ist Woche 26 ein adäquater Zeitpunkt zur Bewertung der Remissionsinduktion.</p> <p>Zusammenfassend sind <b>die Ergebnisse für die Remissionsinduktion</b> für die Teilpopulation der Patienten, die entweder Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben, zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes <b>des Zusatznutzens von Avacopan geeignet</b>. Zudem ist der Zeitpunkt <b>zu Woche 26</b> adäquat zur verlässlichen Bewertung der Remissionsinduktion.</p>	<p>täglichen Dosis von 5 mg/Tag erfolgen, die dann mindestens bis Woche 52 weitergeführt wird. Somit sind auch die vorliegenden Daten zu Woche 26, in denen Rituximab weitestgehend adäquat zur Remissionsinduktion eingesetzt wurde, mit Unsicherheiten behaftet, da von Woche 21 bis 26 ein Vergleich von Avacopan gegenüber Placebo erfolgte.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl im Dossier als auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zu Woche 26 vor und leitet auf Basis dieser Ergebnisse einen Zusatznutzen für Avacopan nur für die Remissionsinduktion ab.</p> <p>Eine erfolgreiche Remissionsinduktion stellt vor dem Hintergrund der lebensbedrohlichen bzw. organgefährdenden Situation ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der schweren GPA und MPA dar. Die Relevanz der Remissionsinduktion wurde auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von den klinischen Sachverständigen hervorgehoben.</p> <p>Entsprechend den nachgereichten Daten für die Teilpopulation der mit Rituximab behandelten Patientinnen und Patienten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Remission zu Woche 26. Die Remission wurde in der Studie ADVOCATE definiert als das Vorliegen eines BVAS = 0 ohne Einnahme von Steroiden zur Behandlung der MPA oder GPA innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 und kein BVAS &gt; 0 innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26, sofern eine außerplanmäßige Erhebung erfolgte. Im Avacopan-Arm erreichten 77,5 % und im Prednison-Arm 75,7 % eine Remission gemäß dieser Definition. Ohne Einbezug der Steroidfreiheit lag die Remission (BVAS = 0) bei 88,8 % im Avacopan-Arm und 86,0 % im Vergleichsarm.</p>
---	--

<p>Der Vergleichsarm der ADVOCATE Studie deckt ab Woche 26 bis Woche 52 nicht die vom G-BA festgelegt zVT für den Remissionserhalt (Gabe von RTX) ab, weshalb diese Daten für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden. Es ist aus der Sicht von FMCN wichtig, zu betonen, dass eine über die Remissionsinduktion hinausgehende Anwendung von RTX für den Remissionserhalt zum Zeitpunkt der Initiierung der ADVOCATE Studie im Jahr 2017 unmöglich gewesen ist. Ein solches Vorgehen wäre nicht fachinformationskonform gewesen.</p> <p>Die FMCN möchte zudem auf zwei weitere Punkte hinweisen.</p> <p>Zum einen wurde im initialen Nutzenbewertungsverfahren zu Avacopan auf Grundlage der ADVOCATE Studie ein geringer Zusatznutzen von Avacopan gegenüber der zVT belegt. Begründet wurde dieser mit der anhaltenden Remission zu Woche 52 (10). Es wurde somit bereits der positive Effekt von Avacopan über einen längeren Zeitraum gezeigt. Die FMCN betont, dass anders als vom IQWiG postuliert, die Feststellung des Zusatznutzens von Avacopan datengestützt erfolgte und nicht, wie vom IQWiG angenommen aufgrund der juristischen Fiktion, die aus dem Orphan Drug-Status abgeleitet werden könnte.</p> <p>Zum anderen besteht ein zentrales Ziel der AAV-Therapie darin, die GC-Dosis – üblicherweise gemäß dem PEXIVAS-Schema – so zu reduzieren, dass der Bedarf an GC im Remissionserhalt deutlich geringer ist als während der Remissionsinduktion. Dementsprechend ist gerade der Vergleich zwischen Avacopan in Kombination mit RTX gegenüber Prednison in Kombination mit RTX in der Remissionsinduktion von besonderem Interesse und für die Bewertung der AAV-Behandlung keinesfalls vernachlässigbar. Dieses ist wesentlich darauf zurückzuführen, dass die in der Remissionsinduktion eingesetzten GC-Dosen deutlich über denen im Remissionserhalt liegen.</p>	<p>Die Ergebnisse zur Remissionsinduktion bilden jedoch nur einen Teilaspekt der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung ab. In der Regel schließt sich nach Erreichen der Remission im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Erhaltungstherapie über mindestens 36 bis 48 Monate an, um das Auftreten von Rezidiven zu verhindern. Ergebnisse zum Remissionserhalt (z.B. zur anhaltenden Remission zu Woche 52) wurden jedoch nicht vorgelegt bzw. sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Avacopan ist nicht ausschließlich zur Remissionsinduktion, sondern allgemein zur Behandlung der aktiven schweren GPA und MPA zugelassen und wird in der Versorgungspraxis auch nach Erreichen der Remission weiter eingesetzt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avacopan ist somit die Beurteilung des gesamten Therapiekonzepts von Bedeutung, welches sowohl die Induktion als auch den Erhalt der Remission umfasst.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die Daten der ADVOCATE-Studie sind nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da nicht nur das Erreichen einer Remission, sondern auch der Erhalt der Remission für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet werden muss. In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht umgesetzt. Davon abgesehen sind die Daten zur Remissionsinduktion zu Woche 26 aufgrund der Nichtbehandlung im Vergleichsarm nach Woche 20 mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA ein Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Therapie regime nicht belegt.</p>
--	---

	<p>Da die große Teilpopulation in der Remissionsinduktion der ADVOCATE Studie den Anforderungen des G-BA an die neu gesetzte zVT entspricht und der Zeitpunkt der Bewertung der Remissionsinduktion zudem adäquat gewählt wurde, ist die AVOCATE Studie für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Avacopan geeignet und heranzuziehen. Mit der Datendarstellung der Endpunkte zu Woche 26 sind darüber hinaus alle Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA erfüllt, auch erfolgte die Präsentation des Studiendesigns und der klinischen Daten der ADVOCATE Studie fachinformations- und leitlinienkonform.</p> <p>Die FMCN fordert folglich eine Bewertung der eingereichten Daten für die Teilpopulation der Patienten, die entweder Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben, zur Remissionsinduktion (Woche 26) (Tabelle 1 und Tabelle 2 im Anhang A).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Ergebnisse der ADVOCATE Studie für die Teilpopulation der Patienten, die entweder Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben, für die Remissionsinduktion (Woche 26)</p>	
S. I.24 Z. 21ff.	<p><b>Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, die entweder Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben, für die Remissionsinduktion (Woche 26)</b></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</p> <p><i>„Die vom pU vorgelegten Daten für die Gesamtpopulation sind ebenso wie die (nicht in Modul 4 aufbereiteten) Daten der Teilpopulationen mit Cyclophosphamid- und Rituximab-Therapieregime für die Nutzenbewertung nicht geeignet.“</i></p> <p><b>Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</b></p>	

<p>Wie ausführlich unter dem Punkt „Eignung der ADVOCATE Studie zum Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Remissionsinduktion (Woche 26)“ erläutert, erfüllt aus Sicht der FMCN, die Teilpopulation der Patienten, die Prednison in Kombination mit RTX im Vergleichsarm erhalten haben, die Anforderungen der zVT im Hinblick auf die Remissionsinduktion. Somit ist die ADVOCATE Studie für den Vergleich mit der zVT für die Remissionsinduktion geeignet. Aus der Sicht von FMCN sind deshalb die Ergebnisse der ADVOCATE Studie in der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Avacopan einzubeziehen.</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme hat die FMCN die Daten für die Teilpopulation der Patienten, die entweder Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben, für die Remissionsinduktion analysiert und aufbereitet (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 im Anhang A)Tabelle 1. Die ausführlichen Nachberechnungen sind dem Nachberechnungsdokument zu entnehmen (15).</p> <p><b>Patientencharakteristika</b></p> <p>Wie für die Gesamtpopulation waren die Patienten, die entweder Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben, im Hinblick auf die demografischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn vergleichbar.</p> <p><b>Ergebnisse zu Woche 26 (Remissionsinduktion)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spürbare Linderung der Krankheitslast mit hohen <b>Remissionsraten</b> (Avacopan in Kombination mit RTX vs. Prednison in Kombination mit RTX, 77,6 % vs. 75,7 %) (RR [95 %-KI]: 1,025 [0,882; 1,192]; p = 0,747)</li> <li>• Statistisch signifikant höhere Anzahl an Tagen mit einer <b>GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle</b> (<math>\leq 5</math> mg/Tag bzw. 7,5 mg/Tag)</li> </ul>	<p>Die Daten der ADVOCATE-Studie sind nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da nicht nur das Erreichen einer Remission, sondern auch der Erhalt der Remission für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet werden muss. In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht umgesetzt. Davon abgesehen sind die Daten zur Remissionsinduktion zu Woche 26 aufgrund der Nichtbehandlung im Vergleichsarm nach Woche 20 mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA ein Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Therapie regime nicht belegt.</p>
---	--

<p>(Rate Ratio [95 %-KI]: 2,442 [2,120; 2,813]; p &lt; 0,001 bzw. Rate Ratio [95 %-KI]: 1,877 [1,663; 2,119]; p &lt; 0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch signifikant kürzere Zeit bis zur ersten durchschnittlichen <b>GC-Dosis/Tag unterhalb der Cushing-Schwelle</b> (<math>\leq 5</math> mg/Tag bzw. 7,5 mg/Tag) (HR [95 %-KI]: 4,460 [3,288; 6,050]; p &lt; 0,001 bzw. HR [95 %-KI]: 4,083 [3,027; 5,507]; p &lt; 0,001)</li> <li>• Statistisch signifikante Vermeidung <b>GC-bedingter Nebenwirkungen</b> sowohl für die Gesamtraten UE, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten (RR [95 %-KI]: 0,802 [0,661; 0,964]; p = 0,018) als auch für UE, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten und bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm zu Woche 26 auftraten (RR [95 %-KI]: 0,476 [0,293; 0,741]; p &lt; 0,001)</li> <li>• In der <b>gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b> statistisch signifikanter Vorteil beim Anteil Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte (RR [95 %-KI]: 0,370 [0,122; 0,940]; p = 0,036)</li> <li>• In der Gesamtschau statistisch signifikant überlegenes <b>Sicherheitsprofil</b></li> </ul> <p>Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der ADVOCATE Studie für die Teilpopulation der Patienten, die Avacopan in Kombination mit RTX erhalten haben zu Woche 26, eine bisher nicht erreichte relevante Vermeidung insbesondere bei GC-bedingten therapie-relevanten Nebenwirkungen bei gleichzeitig vergleichbaren Remissionsraten gegenüber der Teilpopulation der Patienten, die Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben. Darüber hinaus konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden bei einem signifikant überlegenem Sicherheitsprofil. Die Patienten, die Avacopan in Kombination mit RTX zur Remissionsinduktion erhalten haben, konnten trotz deutlicher</p>	
---	--

<p>Senkung der GC-Dosis, eine Remission mit spürbarer Linderung der Krankheitslast erreichen. Die Verringerung von GC und das damit niedrigere Risiko GC-assoziiertes Toxizität wird nicht nur durch die vorgelegten Daten belegt, sondern wurde auch von den Ärzten aus der klinischen Praxis im Rahmen der mündlichen Anhörung zum initialen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt (10).</p> <p>Insbesondere für die Phase der Remissionsinduktion, in der Patienten sowohl durch die hohe Krankheitslast als auch durch die Nebenwirkungen der intensiven Standardtherapie in besonderem Maße belastet sind, sind die Vermeidung therapieassoziiertes, klinisch relevanter Nebenwirkungen sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Zusatznutzen anzuerkennen. Eine Reduktion dieser Belastungen stellt einen wesentlichen therapeutischen Fortschritt dar und kommt funktional einer Verkürzung der Dauer der krankheitsbedingten Beeinträchtigung gleich, bei gleichzeitig gleichbleibend hohen Remissionsraten. In diesem Sinne ist der beobachtete Vorteil nicht lediglich als supportive Begleitwirkung, sondern als integraler Bestandteil des therapeutischen Zusatznutzens zu bewerten.</p> <p>Unter Berücksichtigung aller Nutzendimensionen wird der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen der Behandlung mit Avacopan in Kombination mit RTX gegenüber einer Behandlung mit Prednison in Kombination mit RTX, bisher essenziellem Bestandteil der Standardtherapie, deutlich. Darauf basierend ergibt sich für die <b>Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Avacopan</b> im Vergleich zu einer Prednison-Behandlung, jeweils in Kombination mit RTX, insgesamt ein <b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b> für die Remissionsinduktion (<b>Woche 26</b>).</p>	
--	--

	<p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anerkennung der Ergebnisse der Remissionsinduktion (Woche 26) zur Ableitung eines Zusatznutzens</li> <li>• Anerkennung eines Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzens für die Remissionsinduktion (Woche 26)</li> </ul>	
<p>S. I.15f. Z. 35ff.</p> <p>S. I.15 Z. 12ff.</p>	<p><b>Schweregrad der Erkrankung bei den Patienten in der ADVOCATE Studie</b></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</p> <p><i>„Somit liegt eine Unsicherheit vor, ob bei allen in die Studie ADVOCATE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss eine organ- / lebensbedrohende Erkrankung vorlag. Vor dem Hintergrund, dass hierfür keine klaren Kriterien vorliegen, führt jedoch diese Unsicherheit allein nicht zu einer Nichteignung der Studiendaten.“</i></p> <p><i>„Es ist zudem anzumerken, dass der pU in dem mit dem Dossier eingereichten BVAS 15 Items als schwerwiegend („major Items“) eingruppiert, in einer Validierungsstudie zur Version 3 des BVAS [13], auf die der pU im Studienprotokoll referenziert, jedoch keine mit dem Studienprotokoll übereinstimmende Einteilung in schwerwiegende („major Items“) und weniger schwerwiegende Organmanifestationen („minor Items“) erfolgt. In öffentlich zugänglichen Versionen des BVAS Version 3 wird zwischen „minor“ und „major“ Items unterschieden, die nicht vollständig mit der Einteilung der in der Studie ADVOCATE verwendeten Version übereinstimmen [14]. [...] Die vom pU festgelegten „major Items“ im BVAS lassen vermuten, dass hierfür der BVAS for Wegener's Granulomatosis, eine modifizierte Version des BVAS für die Indikation der GPA [15], herangezogen wurde.“</i></p> <p><b>Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</b></p>	

<p>Die FMCN stellt klar, dass alle Patienten der ADVOCATE Studie unter einer organ- und lebensbedrohenden GPA oder MPA litten.</p> <p>Zum aktuellen Stand der Wissenschaft existieren keine offiziellen Richtlinien mit klaren Kriterien für die Beurteilung des Schweregrads und der Aufteilung in organ- und lebensbedrohende und nicht organ- und lebensbedrohende GPA oder MPA. Die S3-Leitlinie gibt lediglich Beispiele für die Manifestationen und betont, dass die Einschätzung des Schweregrades patientenindividuell variieren kann (7). Die dort wiedergegebene Konsensusdefinition bei der Unterscheidung in nicht organbedrohende Erkrankung und organbedrohende Erkrankung entspricht dem EULAR Recommendations Update aus dem Jahr 2022 (6). Die EULAR empfiehlt zudem, alle Patienten mit aktiver AAV (neu diagnostiziert oder rezidivierend) als potenziell lebens- oder organbedrohend zu betrachten (6, 16).</p> <p>Der FMCN sind die vom IQWiG diskutierten Unterschiede in der Item-Einteilung des BVAS bewusst, verweist aber darauf, dass die Einteilung der Items im Rahmen der Studienplanung in Zusammenarbeit mit klinischen Experten entwickelt und abschließend publiziert wurde.</p> <p>Die Einschlusskriterien der ADVOCATE Studie setzten eine Krankheitsschwere voraus, die eine Behandlung mit RTX oder CYC erforderlich machte. Dies bekräftigt die Sichtweise der FMCN, da die zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung geltenden klinischen Leitlinien RTX und CYC nur für Patienten mit organ- und lebensbedrohenden Erkrankungen empfohlen haben (17, 18). Auch die EMA erachtet es als zutreffend, dass für die vorliegende Indikation bereits durch das gewählte Therapieregime davon auszugehen ist, dass eine organ- und lebensbedrohende Erkrankung besteht, da die Kombination aus RTX und GC oder CYC und GC die Standardtherapie zur Remissionsinduktion bei organ- und lebensbedrohender AAV darstellt (19). Manifestiert wird diese</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
--	---

<p>Einschätzung der EMA dadurch, dass die Anwendung von Avacopan im Zulassungsprozess auf die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA eingegrenzt wurde.</p> <p>In die Leitlinien wurde RTX für nicht organ- bzw. nicht lebensbedrohende Erkrankungen erst mit der Aktualisierung im Jahr 2024 aufgenommen (6, 7).</p> <p>Unter Bezugnahme und im Einklang mit klinischen Leitlinien sowie der diesbezüglichen Positionierung der EMA, stellt die FMCN daher klar, dass alle in die ADVOCATE Studie eingeschlossenen Patienten unter einer organ- und lebensbedrohenden GPA oder MPA litten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die in der ADVOCATE Studie eingesetzte Version des BVAS beeinträchtigt die Aussagekraft der Studie nicht. Sämtliche in die ADVOCATE Studie eingeschlossenen Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine organ- und lebensbedrohende Erkrankung auf.</p>	
--	--

## Literaturverzeichnis

1. Europäische Kommission. "Durchführungsbeschluss der Kommission vom 11.01.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden „Tavneos - Avacopan“ gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates". 2022.
2. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "Fachinformation Tavneos 10 mg Hartkapseln (Stand: Januar 2025)". 2025.
3. Floyd L, Morris A, Joshi M, Dhaygude A. "Glucocorticoid Therapy in ANCA Vasculitis: Using the Glucocorticoid Toxicity Index as an Outcome Measure". *Kidney360*. 2021;2(6):1002-1010.
4. Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, et al. "The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis". *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):207-211.
5. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. "ANCA-associated vasculitis". *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):71.
6. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. "EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update". *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):30-47.
7. Holle J, Kubacki T, Aries P, Hellmich B, Kernder A, Kneitz C, et al. "Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. und Klinische Immunologie e. V. (DGRh) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP), Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V. (DRG), Bundesverband Deutscher Pathologen, Bundesverband Niere e.V., Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.. Version: 1.1". 2024.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. "KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis". *Kidney International*. 2024;105(3S):S71-S116.
9. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). "S3-Leitlinie: "Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN)" Auflage/Version Datum: März 2025, V01 Verfügbar unter: Link zu der Leitlinie bei der AWMF <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/090-003> (abgerufen am 23.12.2025)". 2025.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid)". 2022.
11. ChemoCentryx Inc. "Clinical Study Report (CL010\_168): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine". 2020.
12. Roche Registration GmbH. "Fachinformation MabThera® i.v. (Stand: Juni 2025)". 2025.
13. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. "Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis". *New England Journal of Medicine*. 2010;363(3):211-220.
14. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. "Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis". *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-232.
15. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. "Nachberechnungen zur Studie ADVOCATE für Avacopan für die Teilpopulation der Patienten, die entweder

- Avacopan in Kombination mit RTX oder Prednison in Kombination mit RTX erhalten haben, für die Remissionsinduktion (Woche 26)". 2025.*
16. Biddle K, Jade J, Wilson-Morkeh H, Adikari M, Yaghchi CA, Anastasa Z, et al. "The 2025 British Society for Rheumatology management recommendations for ANCA-associated vasculitis". *Rheumatology*. 2025;64 (8):4470-4494.
  17. Schirmer JH, Moosig F. "[S1 guidelines on diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]". *Z Rheumatol*. 2017;76 (Suppl 3):75-76.
  18. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. "EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis". *Ann Rheum Dis*. 2016;75 (9):1583-1594.
  19. European Medicines Agency (EMA). "Assessment report Tavneos International non-proprietary name: avacopan Procedure No. EMEA/H/C/005523/0000". 2021.

## Anhang A

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für die Endpunkte zu Woche 26 (Remissionsinduktion) und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens - Teilpopulation der Patienten, die RTX als SoC erhalten haben (ADVOCATE Studie)

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
<b>Mortalität</b>				
Mortalität war in der ADVOCATE Studie nicht als separater Endpunkt definiert. Die Erhebung der Todesfälle erfolgte im Rahmen der SUE.				
<b>Morbidität</b>				
<u>Therapieansprechen (Remission)</u>				
Remission zu Woche 26	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 83/107 (77,6)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 81/107 (75,7)	RR: 1,025 [0,882; 1,192] 0,747	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Verwendung von Glukokortikoiden (GTI)</u>				
Glukokortikoid-Toxizitäts-Index				
Veränderung des GTI zu Woche 26				
Veränderung des GTI-AIS zu Woche 26	<u>MW (SD) Woche 13</u> 11,64 (35,00)	<u>MW (SD) Woche 13</u> 22,92 (41,30)	LS-MWD: -7,34 [-17,96; 3,28] 0,175 Hedges' g: -0,21 [-0,48; 0,07]	Zusatznutzen nicht belegt
	<u>MW (SD) Woche 26</u> 11,70 (34,56)	<u>MW (SD) Woche 26</u> 19,80 (43,52)		
Veränderung des GTI-CWS zu Woche 26	<u>MW (SD) Woche 13</u> 25,67 (30,74)	<u>MW (SD) Woche 13</u> 35,59 (34,98)	LS-MWD: -14,94 [-25,48; -4,39] <b>0,006</b> Hedges' g: -0,37 [-0,65; -0,09]	Zusatznutzen nicht belegt
	<u>MW (SD) Woche 26</u> 36,82 (36,57)	<u>MW (SD) Woche 26</u> 52,91 (49,73)		

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
Dosierung unterhalb der Cushing-Schwelle				
Anteil Studienteilnehmer mit einer GC-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle zu Woche 26				
Anteil Studienteilnehmer mit einer GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag bis Woche 26	$\frac{n^a}{N^h}(\%)$ 91/102 (89,2)	$\frac{n^a}{N^h}(\%)$ 92/103 (89,3)	RR: 0,999 [0,905; 1,102] 0,981	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil Studienteilnehmer mit einer GC-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag bis Woche 26	$\frac{n^a}{N^h}(\%)$ 92/102 (90,2)	$\frac{n^a}{N^h}(\%)$ 93/103 (90,3)	RR: 0,999 [0,909; 1,097] 0,982	
Anzahl Tage unterhalb der Cushing-Schwelle bis Woche 26				
Anzahl Tage mit einer GC- Dosis ≤ 5 mg/Tag bis Woche 26	<u>Tage/Zeit unter Risiko (Rate)</u> 16.009/19.063 (0,84)	<u>Tage/Zeit unter Risiko (Rate)</u> 6.664/19.220 (0,35)	Rate Ratio: 2,442 [2,120; 2,813] <b>&lt; 0,001</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Anzahl Tage mit einer GC- Dosis ≤ 7,5 mg/Tag bis Woche 26	<u>Tage/Zeit unter Risiko (Rate)</u> 16.188/19.063 (0,85)	<u>Tage/Zeit unter Risiko (Rate)</u> 8.768/19.220 (0,46)	Rate Ratio: 1,877 [1,663; 2,119] <b>&lt; 0,001</b>	
Zeit bis zur ersten durchschnittlichen GC-Dosis/Tag unterhalb der Cushing-Schwelle				
Zeit bis zur ersten durchschnittlichen GC-Dosis ≤ 5 mg/Tag	<u>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)</u> 35,00 [28,00; 35,00]	<u>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)</u> 119,00 [119,00; 126,00]	HR: 4,460 [3,288; 6,050] <b>&lt; 0,001</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten durchschnittlichen GC-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag	<u>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)</u> 35,00 [28,00; 35,00]	<u>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)</u> 98,00 [NE; NE]	HR: 4,083 [3,027; 5,507] <b>&lt; 0,001</b>	

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
Darstellung von GC-bedingten Nebenwirkungen				
Gesamtrate UE, die als GC- bedingte Nebenwirkungen gelten	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 65/107 (60,7)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 81/107 (75,7)	RR: 0,802 [0,661; 0,964] <b>0,018</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate UE, die als GC- bedingte Nebenwirkungen gelten und bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 20/107 (18,7)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 42/107 (39,3)	RR: 0,476 [0,293; 0,741] <b>&lt; 0,001</b>	
UE nach SOC und PT, die als GC-bedingte Nebenwirkungen gelten und bei mind. 5 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm der Studiengesamtpopulation bis Woche 26 aufgetreten sind				
PT Cushingoid	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 2/107 (1,9)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 6/107 (5,6)	RR: 0,333 [0,050; 1,410] 0,141	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
PT Ödem peripher	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 4/107 (3,7)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 6/107 (5,6)	RR: 0,667 [0,175; 2,268] 0,516	
PT Harnwegsinfektionen	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 3/107 (2,8)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 8/107 (7,5)	RR: 0,375 [0,084; 1,258] 0,115	
PT Gewicht erhöht	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 0/107 (0)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 5/107 (4,7)	Peto-OR <sup>g</sup> : 0,130 [0,022; 0,764] <b>0,024</b>	
PT Muskelspasmen	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 0/107 (0)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 8/107 (7,5)	Peto-OR <sup>g</sup> : 0,126 [0,031; 0,518] <b>0,004</b>	

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
PT Schlaflosigkeit	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 6/107 (5,6)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 14/107 (13,1)	RR: 0,429 [0,157; 1,025] 0,057	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
PT Hypertonie	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 8/107 (7,5)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 11/107 (10,3)	RR: 0,727 [0,292; 1,726] 0,470	

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
<u>Beeinträchtigung der Nierenfunktion</u>				
Veränderung der eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) von Baseline zu Woche 26				
Veränderung von Baseline zu Woche 26	<u>LS-MW (SEM)</u> 1,46 (1,12)	<u>LS-MW (SEM)</u> 1,18 (1,11)	LS-MWD: 0,29 [-2,81; 3,38] 0,856 Hedges' g: 0,02 [-0,25; 0,30]	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des CKD-Stadiums 4 oder 5 auf das CKD-Stadium 3 oder besser zu Woche 26				
Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>h</sup> (%)</u> 8/24 (33,3)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>h</sup> (%)</u> 7/24 (29,2)	RR: 1,143 [0,483; 2,793] 0,755	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil Studienteilnehmer mit einer Verbesserung der eGFR um mind. 40 % zu Woche 26				
Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>h</sup> (%)</u> 16/100 (16,0)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>h</sup> (%)</u> 16/103 (15,5)	RR: 1,030 [0,540; 1,963] 0,927	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand EQ-5D VAS</u>				
Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline zu Woche 26				
Veränderung von Baseline zu Woche 26	<u>LS-MW (SEM)</u> 10,86 (1,65)	<u>LS-MW (SEM)</u> 7,35 (1,65)	LS-MWD: 3,51 [-1,09; 8,10] 0,134 Hedges' g: 0,12 [-0,16; 0,39]	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 15 Punkte zu Woche 26				
Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>h</sup> (%)</u> 9/101 (8,9)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>h</sup> (%)</u> 15/100 (15,0)	RR: 0,594 [0,260; 1,271] 0,181	Zusatznutzen nicht belegt

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
<b>Hospitalisierung</b>				
Anteil Studienteilnehmer mit einer Hospitalisierung bis Woche 26	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 27/107 (25,2)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 26/107 (24,3)	RR: 1,038 [0,649; 1,667] 0,874	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung bis Woche 26	<u>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)</u> NE [NE; NE]	<u>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)</u> NE [189,00; NE]	HR: 1,036 [0,608; 1,768] 0,895	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl Tage mit einer Hospitalisierung bis Woche 26	<u>Tage/Zeit unter Risiko (Rate)</u> 370/19.063 (0,02)	<u>Tage/Zeit unter Risiko (Rate)</u> 303/19.220 (0,02)	Rate Ratio: 1,081 [0,410; 2,854] 0,874	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Fazit zur Morbidität</b>				<b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
SF-36				
Veränderung des PCS von Baseline zu Woche 26				
Veränderung des PCS von Baseline zu Woche 26	<u>LS-MW (SEM)</u> 4,64 (0,87)	<u>LS-MW (SEM)</u> 1,82 (0,87)	LS-MWD: 2,82 [0,41; 5,24] <b>0,022</b> Hedges' g: 0,28 [0,00; 0,56]	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des PCS $\geq$ 9,4 Punkte zu Woche 26				
Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis	$\frac{n^a}{N^h}$ (%) 7/101 (6,9)	$\frac{n^a}{N^h}$ (%) 14/98 (14,3)	RR: 0,485 [0,191; 1,113] 0,089	Zusatznutzen nicht belegt

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
Veränderung des MCS von Baseline zu Woche 26				
Veränderung des MCS von Baseline zu Woche 26	<u>LS-MW (SEM)</u> 6,03 (0,95)	<u>LS-MW (SEM)</u> 4,89 (0,96)	LS-MWD: 1,14 [-1,52; 3,79] 0,401 Hedges' g: 0,06 [-0,22; 0,33]	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil Studienteilnehmer mit einer Verschlechterung des MCS $\geq$ 9,6 Punkte zu Woche 26				
Anteil Studien-teilnehmer mit einer Verschlechterung des MCS $\geq$ 9,6 Punkte zu Woche 26	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>h</sup> (%)</u> 5/102 (4,9)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>h</sup> (%)</u> 13/98 (13,3)	RR: 0,370 [0,122; 0,940] <b>0,036</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<b>Fazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>				<b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b>
<b>Sicherheit</b>				
<u>Gesamtraten der UE</u>				
Jegliche UE	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 102/107 (95,3)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 105/107 (98,1)	RR: 0,971 [0,916; 1,022] 0,242	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 29/107 (27,1)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 31/107 (29,0)	RR: 0,935 [0,605; 1,441] 0,761	
Schwere UE ( $\geq$ Grad 3)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 24/107 (22,4)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 25/107 (23,4)	RR: 0,960 [0,583; 1,576] 0,871	
Nicht schwere UE ( $\leq$ Grad 2)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 101/107 (94,4)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 105/107 (98,1)	RR: 0,962 [0,903; 1,014] 0,141	

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
UE, die zum Therapieabbruch führen	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 11/107 (10,3)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 12/107 (11,2)	RR: 0,917 [0,415; 2,002] 0,825	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Tod führten	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 0/107 (0)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 2/107 (1,9)	Peto-OR <sup>g</sup> : 0,134 [0,008; 2,157] 0,156	
<u>Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE</u>				
Jegliche UE	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 89/107 (83,2)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 86/107 (80,4)	RR: 1,035 [0,910; 1,180] 0,595	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 20/107 (18,7)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 24/107 (22,4)	RR: 0,833 [0,485; 1,414] 0,498	
Schwere UE ( <u>Grad ≥ 3</u> )	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 16/107 (15,0)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 20/107 (18,7)	RR: 0,800 [0,431; 1,455] 0,464	
Nicht schwere UE (≤ Grad 2)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 88/107 (82,2)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 86/107 (80,4)	RR: 1,023 [0,898; 1,168] 0,726	

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens	
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert		
<u>UE nach SOC und PT</u>					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 17/107 (15,9)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 22/107 (20,6)	RR: 0,773 [0,428; 1,366] 0,375	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 12/107 (11,2)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 7/107 (6,5)	RR: 1,714 [0,718; 4,451] 0,227		
SOC Endokrine Erkrankungen					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 3/107 (2,8)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 13/107 (12,1)	RR: 0,231 [0,054; 0,691] <b>0,007</b>		
SOC Augenerkrankungen					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 10/107 (9,3)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 25/107 (23,4)	RR: 0,400 [0,191; 0,765] <b>0,005</b>		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 50/107 (46,7)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 35/107 (32,7)	RR: 1,429 [1,024; 2,029] <b>0,036</b>		
PT Diarrhö	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 15/107 (14,0)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 12/107 (11,2)	RR: 1,250 [0,615; 2,603] 0,536		

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens	
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert		
PT Übelkeit	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 11/107 (10,3)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 11/107 (10,3)	RR: 1,000 [0,447; 2,239] 1,000	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 46/107 (43,0)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 39/107 (36,4)	RR: 1,179 [0,847; 1,656] 0,328		
PT Ödem peripher	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 19/107 (17,8)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 20/107 (18,7)	RR: 0,950 [0,534; 1,684] 0,859		
SOC Erkrankungen des Immunsystems					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 13/107 (12,1)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 11/107 (10,3)	RR: 1,182 [0,553; 2,578] 0,665		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 49/107 (45,8)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 65/107 (60,7)	RR: 0,754 [0,578; 0,970] <b>0,028</b>		
PT Nasopharyngitis	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 6/107 (5,6)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 13/107 (12,1)	RR: 0,462 [0,167; 1,122] 0,089		
PT Infektion der oberen Atemwege	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 7/107 (6,5)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 10/107 (9,3)	RR: 0,700 [0,263; 1,755] 0,447		

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
PT Harnwegsinfektionen	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 6/107 (5,6)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 10/107 (9,3)	RR: 0,600 [0,211; 1,557] 0,296	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliche PT	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 16/107 (15,0)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 16/107 (15,0)	RR: 1,000 [0,523; 1,911] 1,000	
SOC Untersuchungen				
Jegliche PT	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 34/107 (31,8)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 27/107 (25,2)	RR: 1,259 [0,823; 1,954] 0,289	
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Jegliche PT	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 24/107 (22,4)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 34/107 (31,8)	RR: 0,706 [0,444; 1,099] 0,123	
PT Hypercholesterinämie	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 6/107 (5,6)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 10/107 (9,3)	RR: 0,600 [0,211; 1,557] 0,296	
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliche PT	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 50/107 (46,7)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 48/107 (44,9)	RR: 1,042 [0,777; 1,400] 0,784	
PT Arthralgie	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 12/107 (11,2)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 12/107 (11,2)	RR: 1,000 [0,465; 2,153] 1,000	

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens	
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert		
PT Muskelspasmen	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 10/107 (9,3)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 22/107 (20,6)	RR: 0,455 [0,215; 0,887] <b>0,020</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
SOC Erkrankungen des Nervensystems					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 42/107 (39,3)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 28/107 (26,2)	RR: 1,500 [1,017; 2,262] <b>0,041</b>		
PT Kopfschmerzen	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 20/107 (18,7)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 9/107 (8,4)	RR: 2,222 [1,096; 4,928] <b>0,026</b>		
SOC Psychische Erkrankungen					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 17/107 (15,9)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 26/107 (24,3)	RR: 0,654 [0,369; 1,122] 0,124		
PT Schlaflosigkeit	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 8/107 (7,5)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 16/107 (15,0)	RR: 0,500 [0,211; 1,086] 0,080		
SOC Erkrankungen der Nieren und der Harnwege					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 12/107 (11,2)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 12/107 (11,2)	RR: 1,000 [0,465; 2,153] 1,000		
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 35/107 (32,7)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 41/107 (38,3)	RR: 0,854 [0,589; 1,226] 0,391		

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
PT Husten	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 12/107 (11,2)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 9/107 (8,4)	RR: 1,333 [0,589; 3,142] 0,490	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
PT Epistaxis	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 5/107 (4,7)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 12/107 (11,2)	RR: 0,417 [0,136; 1,081] 0,073	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 38/107 (35,5)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 49/107 (45,8)	RR: 0,776 [0,553; 1,073] 0,125	
SOC Gefäßerkrankungen				
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 23/107 (21,5)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 23/107 (21,5)	RR: 1,000 [0,596; 1,678] 1,000	
PT Hypertonie	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 15/107 (14,0)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 17/107 (15,9)	RR: 0,882 [0,458; 1,679] 0,701	
<u>SUE nach SOC und PT</u>				
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 2/107 (1,9)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 7/107 (6,5)	RR: 0,286 [0,043; 1,150] 0,080	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 7/107 (6,5)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 10/107 (9,3)	RR: 0,700 [0,263; 1,755] 0,447	

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
<u>Schwere UE (≥ Grad 3) nach SOC und PT</u>				
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 3/107 (2,8)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 9/107 (8,4)	RR: 0,333 [0,075; 1,082] 0,069	Zusatznutzen nicht belegt
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliche PT	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 2/107 (1,9)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 7/107 (6,5)	RR: 0,286 [0,043; 1,150] 0,080	
<u>UE von besonderem Interesse</u>				
Infektionen				
Jegliche Infektionen	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 49/107 (45,8)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 65/107 (60,7)	RR: 0,754 [0,578; 0,970] <b>0,028</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Nicht schwere Infektionen (≤ Grad 2)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 48/107 (44,9)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 63/107 (58,9)	RR: 0,762 [0,580; 0,987] <b>0,040</b>	
Schwere Infektionen (≥ Grad 3)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 2/107 (1,9)	$\frac{n^a}{N^b} (\%)$ 7/107 (6,5)	RR: 0,286 [0,043; 1,150] 0,080	

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens	
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert		
Schwerwiegende Infektionen	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 7/107 (6,5)	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 10/107 (9,3)	RR: 0,700 [0,263; 1,755] 0,447	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
Erhöhung der Leberenzyme					
Jegliche Erhöhung der Leberenzyme	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 11/107 (10,3)	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 9/107 (8,4)	RR: 1,222 [0,527; 2,917] 0,638	Zusatznutzen nicht belegt	
Nicht schwere Erhöhung der Leberenzyme ( $\leq$ Grad 2)	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 9/107 (8,4)	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 7/107 (6,5)	RR: 1,286 [0,497; 3,479] 0,603		
Schwere Erhöhung der Leberenzyme ( $\geq$ Grad 3)	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 2/107 (1,9)	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 2/107 (1,9)	RR: 1,000 [0,122; 8,209] 1,000		
Schwerwiegende Erhöhung der Leberenzyme	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 3/107 (2,8)	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 4/107 (3,7)	RR: 0,750 [0,151; 3,325] 0,700		
Neutropenie und Lymphopenie					
Jegliche Neutropenie und Lymphopenie	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 3/107 (2,8)	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 9/107 (8,4)	RR: 0,333 [0,075; 1,082] 0,069		
Nicht schwere Neutropenie und Lymphopenie ( $\leq$ Grad 2)	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 3/107 (2,8)	$\frac{n^a/N^b}{\%}$ 4/107 (3,7)	RR: 0,750 [0,151; 3,325] 0,700		

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
Schwere Neutropenie und Lymphopenie ( <u>≥ Grad 3</u> )	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 1/107 (0,9)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 5/107 (4,7)	Peto-OR <sup>g</sup> : 0,255 [0,051; 1,289] 0,098	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende Neutropenie und Lymphopenie	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 0/107 (0)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 3/107 (2,8)	Peto-OR <sup>g</sup> : 0,133 [0,014; 1,290] 0,082	
Überempfindlichkeit/Angioödem				
Jegliche Überempfindlichkeit/Angio- ödem	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 33/107 (30,8)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 39/107 (36,4)	RR: 0,846 [0,575; 1,234] 0,385	
Nicht schwere Überempfindlichkeit/Angio- ödem ( <u>≤ Grad 2</u> )	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 29/107 (27,1)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 39/107 (36,4)	RR: 0,744 [0,493; 1,103] 0,142	
Schwere Überempfindlichkeit/Angio- ödem ( <u>≥ Grad 3</u> )	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 4/107 (3,7)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 1/107 (0,9)	Peto-OR <sup>g</sup> : 3,397 [0,579; 19,940] 0,176	
Schwerwiegende Überempfindlichkeit/Angio- ödem	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 2/107 (1,9)	<u>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</u> 2/107 (1,9)	RR: 1,000 [0,122; 8,209] 1,000	

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
UE, die möglicherweise mit Prednison zusammenhängen				Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Jegliche UE, die möglicherweise mit Prednison zusammenhängen	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 59/107 (55,1)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 80/107 (74,8)	RR: 0,738 [0,596; 0,899] <b>0,002</b>	
Nicht schwere UE ( $\leq$ Grad 2), die möglicherweise mit Prednison zusammenhängen	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 59/107 (55,1)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 78/107 (72,9)	RR: 0,756 [0,610; 0,925] <b>0,007</b>	
Schwere UE ( $\geq$ Grad 3), die möglicherweise mit Prednison zusammenhängen	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 1/107 (0,9)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 9/107 (8,4)	Peto-OR <sup>g</sup> : 0,188 [0,053; 0,668] <b>0,010</b>	
SUE, die möglicherweise mit Prednison zusammenhängen	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 7/107 (6,5)	$\frac{n^a}{N^b}$ (%) 11/107 (10,3)	RR: 0,636 [0,242; 1,553] 0,323	
<b>Fazit zur Sicherheit</b>				<b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b>

Nutzendimension Endpunkt Analyse	Avacopan + RTX (N = 107)	Prednison + RTX (N = 107)	Avacopan + RTX vs. Prednison + RTX	Ausmaß des Zusatznutzens
			Effektschätzer [95 %-KI] <sup>c,d,e,f</sup> p-Wert	
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis  b: Anzahl Patienten im Analyseset  c: Das RR sowie das zugehörigen 95 %-KI und der p-Wert wurden mit Hilfe des Likelihood-Ratio-Tests berechnet.  d: Für die mittlere Veränderung wurde ein MMRM mit festen Faktoren für die Behandlung, die Visite, die Interaktion Behandlung-zu-Visite und die Baseline als Kovariante angewendet. Eine autoregressive Kovarianz erster Ordnung wurde verwendet, um eine robuste Modellierung zu erreichen.  e: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI mit p-Wert wurde mit einem Cox-Regressionsmodell mit der Therapie als Faktor berechnet.  f: Für die Rate Ratio wurde ein negatives Binomialmodell mit den Faktoren Behandlung und logarithmischer Zeit des Risikos als Kompensation verwendet.  g: Bei Ereignissen mit einer Häufigkeit von &lt; 1 % in mind. einem Behandlungsarm wurde das Peto-OR verwendet.  h: Anzahl der Patienten mit vollständigen Endpunktdaten</p> <p>Quelle: (15)</p>				

Tabelle 2: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 26 (Remissionsinduktion) – Teilpopulation der Patienten, die RTX als SoC erhalten haben (ADVOCATE Studie)

ADVOCATE SOC PT	Avacopan + RTX N <sup>a</sup> = 107	Prednison + RTX N <sup>a</sup> = 107
	n <sup>b</sup> (%)	n <sup>b</sup> (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Jegliche PT	2 (1,9)	3 (2,8)
Anämie	0 (0)	1 (0,9)
Febrile Neutropenie	1 (0,9)	0 (0)
Lymphopenie	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenie	1 (0,9)	0 (0)
Thrombozytopenie	0 (0)	2 (1,9)
<b>Herzerkrankungen</b>		
Jegliche PT	1 (0,9)	1 (0,9)

ADVOCATE SOC PT	Avacopan + RTX N <sup>a</sup> = 107	Prednison + RTX N <sup>a</sup> = 107
	n <sup>b</sup> (%)	n <sup>b</sup> (%)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,9)
Tachykardie	1 (0,9)	0 (0)
<b>Augenerkrankungen</b>		
Jegliche PT	0 (0)	1 (0,9)
Retinale Vaskulitis	0 (0)	1 (0,9)
Skleritis	0 (0)	1 (0,9)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Jegliche PT	1 (0,9)	2 (1,9)
Enterokolitis	0 (0)	1 (0,9)
Übelkeit	1 (0,9)	0 (0)
Dünndarmblutung	0 (0)	1 (0,9)
Erbrechen	1 (0,9)	0 (0)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Jegliche PT	2 (1,9)	0 (0)
Leberfunktion anomal	1 (0,9)	0 (0)
Hepatozelluläre Schädigung	1 (0,9)	0 (0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
Jegliche PT	1 (0,9)	1 (0,9)
Anti-neutrophile zytoplasmatische Ak-positive Vaskulitis	1 (0,9)	1 (0,9)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Jegliche PT	0 (0)	3 (2,8)
Pilzinfektion	0 (0)	1 (0,9)
Infektiöser Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,9)
Laryngitis	0 (0)	1 (0,9)

ADVOCATE SOC PT	Avacopan + RTX N <sup>a</sup> = 107	Prednison + RTX N <sup>a</sup> = 107
	n <sup>b</sup> (%)	n <sup>b</sup> (%)
Tracheitis	0 (0)	1 (0,9)
<b>Untersuchungen</b>		
Jegliche PT	2 (1,9)	2 (1,9)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,9)	0 (0)
Leberenzym erhöht	0 (0)	2 (1,9)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,9)	0 (0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Jegliche PT	1 (0,9)	0 (0)
Kopfschmerzen	1 (0,9)	0 (0)

ADVOCATE SOC PT	Avacopan + RTX N <sup>a</sup> = 107	Prednison + RTX N <sup>a</sup> = 107
	n <sup>b</sup> (%)	n <sup>b</sup> (%)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Jegliche PT	0 (0)	1 (0,9)
Angst	0 (0)	1 (0,9)
Endogene Depression	0 (0)	1 (0,9)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Jegliche PT	1 (0,9)	0 (0)
Dysurie	1 (0,9)	0 (0)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Jegliche PT	0 (0)	1 (0,9)
Purpura	0 (0)	1 (0,9)
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Jegliche PT	1 (0,9)	0 (0)
Granulomatose mit Polyangiitis	1 (0,9)	0 (0)
a: Anzahl Patienten im Analyseset b: Patienten mit Ereignis. Quelle: (15)		

## 5.2 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Adrian Schreiber

Datum	29. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Avacopan (Tavneos®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Adrian Schreiber Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Adrian Schreiber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich nehme Stellung in meiner Funktion als: Vorsitzender Kommission Systemerkrankungen und Rheumatologie DGfN</p>	
<p><b>I 3.2.1 Zu betrachtender Auswertungszeitpunkt</b></p> <p>„Wie der pU selbst beschreibt, liefern Ergebnisse zu Woche 26 lediglich Informationen zur Remissionsinduktion. Diese bilden jedoch nur einen Teil der Fragestellung ab, da – sofern Daten über die Remissionsinduktion hinaus erhoben werden – nach erfolgreicher Remissionsinduktion relevant ist, ob die Remission erhalten bleibt.“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Interpretation widerspricht der Einschätzung aller gängigen Guidelines, welche explizit die Bedeutung der Induktion und des schnellen Erreichens einer Remission als Therapieziel definieren und dieses abgrenzen von der Remissionserhaltenden Therapie. Diese sind hier folgend dargestellt:</li> <li>• European League Against Rheumatism (EULAR) und American College of Rheumatology (ACR) Guidelines for the Management of ANCA-Associated Vasculitis, 2021 definiert das Erreichen einer Remission als Ziel der Therapie. (Chung, 2021)</li> <li>• KDIGO 2024 Clinical Practice Guidelines for the Management of ANCA-Associated Vasculitis: “Induction therapy in ANCA-</li> </ul>	<p>Eine erfolgreiche Remissionsinduktion stellt vor dem Hintergrund der lebensbedrohlichen bzw. organgefährdenden Situation ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der schweren GPA und MPA dar. Die Relevanz der Remissionsinduktion wurde auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von den klinischen Sachverständigen hervorgehoben.</p> <p>Die Ergebnisse zur Remissionsinduktion bilden jedoch nur einen Teilaspekt der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung ab. In der Regel schließt sich nach Erreichen der Remission im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Erhaltungstherapie über mindestens 36 bis 48 Monate an, um das Auftreten von Rezidiven zu verhindern. Ergebnisse zum Remissionserhalt (z.B. zur anhaltenden Remission zu Woche 52) wurden jedoch nicht vorgelegt bzw. sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Avacopan ist nicht ausschließlich zur Remissionsinduktion, sondern allgemein zur Behandlung der aktiven schweren GPA und MPA zugelassen und wird in der Versorgungspraxis auch nach Erreichen der Remission weiter eingesetzt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avacopan ist somit die Beurteilung des</p>

	<p>gesamten Therapiekonzepts von Bedeutung, welches sowohl die Induktion als auch den Erhalt der Remission umfasst.</p>
--	---

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>associated vasculitis is aimed at achieving remission by rapidly reducing disease activity, using high-dose corticosteroids in combination with either cyclophosphamide or rituximab. The goal is to prevent irreversible organ damage and to achieve a state of remission as quickly as possible.” (Floege, 2024)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S3-Leitlinie DGRh: “Zur Remissionsinduktion bei organ- oder lebensbedrohlicher GPA oder MPA soll eine Kombinationstherapie aus Glucocorticoiden (GC) und Rituximab (RTX) oder GC und Cyclophosphamid (CYC) erfolgen. Bei Patienten mit rezidivierendem Verlauf soll vorzugsweise GC und RTX eingesetzt werden.“</li> </ul> <p>„Behandlungsziele sind die Remission, die Verringerung der Mortalität, die Vermeidung von Langzeitschäden und die Steigerung bzw. der Erhalt der Lebensqualität“. (Holle, 2025)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im RAVE trial zeigte sich zudem, dass Patienten ohne Erreichen einer Remission zu Monat 6 höhere Raten an persistierender Krankheitsaktivität oder frühen Rezidiven aufwiesen, nochmals damit demonstrierend, dass die Induktionstherapie und ein Erfolg dieser von dem Konzept der Erhaltungstherapie getrennt betrachtet werden sollte. (Stone, 2010)</li> </ul> <p>Zusammenfassend möchte ich hier ausdrücklich darstellen, dass die Remissionsinduktion konzeptionell als auch prognostisch klar von der Erhaltungstherapie getrennt werden sollte und damit auch getrennt evaluiert werden sollte.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>I 3.2.2 Vergleichstherapien in der Studie ADVOCATE entsprechen nicht der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie</b></p> <p>„Ungeachtet dessen erfolgte die Zuteilung zu einem Cyclophosphamid-Therapieregime unabhängig vom Vorliegen einer GPA. Nur für diese Patientinnen und Patienten stellt ein Cyclophosphamid-Therapieregime eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar (siehe Tabelle 4).“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Darstellung basiert auf einer falschen Einschätzung. Der G-BA akzeptiert Cyclophosphamid nur als zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Therapie der GPA. Eine Unterteilung der Therapiekonzepte hinsichtlich GPA und MPA widerspricht jedoch allen Guidelines, die diese strikte Untertrennung eher als arbiträr wahrnehmen. Zudem zeigt sich in neueren Untersuchungen, dass ein Unterschied der Erkrankung eher vom ANCA-Subtype als von der klinischen Einteilung herrührt (Windpessl, 2021). Daneben illustriert auch der Fachinformationstext zu Cyclophosphamid gut den überholten Status dieser Zulassung, da hier noch von der Wegenerschen Granulomatose gesprochen wird, ein Terminus, der seit nunmehr 12 Jahren überholt ist (Jennette, 2013).</li> <li>• Auch die Dt. S3 Leitlinie DGRh formuliert in den Empfehlungen die Anwendung von Rituximab oder Cyclophosphamid als grundsätzlich gleichwertig (Holle, 2025).</li> <li>• Das Gleiche gilt für die EULAR Guideline: “For induction of remission in patients with new-onset or relapsing GPA or MPA with organ-threatening or life-threatening disease, we recommend</li> </ul>	<p>In den Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit Organ- und lebensbedrohlichen Manifestationen der <b>MPA und GPA zur Induktion der Remission Cyclophosphamid</b> oder Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden <b>empfohlen</b>. Die Glukokortikoid-Dosis soll dabei schrittweise reduziert werden.</p> <p>Zum Erhalt der Remission wird Rituximab als Mittel der ersten Wahl empfohlen.</p> <p>In der Gesamtschau werden <b>vor dem Hintergrund, dass Cyclophosphamid nur für die Behandlung von Personen mit GPA zugelassen ist</b>, folgende Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cyclophosphamid</b> (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (<b>nur für Patientinnen und Patienten mit GPA</b>)</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden.</li> </ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>treatment with a combination of GCs and either RTX or CYC. RTX is preferred in relapsing disease" (Hellmich, 2024).</p> <p>„Abgesehen von der nicht erfolgten Erhaltungstherapie mit Rituximab wurden im Vergleichsarm der Studie ADVOCATE Glukokortikoide über 20 Wochen vollständig ausgeschlichen (siehe Abschnitt I 3.1.3). Das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm ein Rituximab-Therapieregime erhielten, nach Woche 20 keinerlei präventive (also remissionserhaltende) Therapie erhielten.“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieser Formulierung kann man zustimmen, da dieses eines der Ziele der Studie war, nämlich der Nachweis einer wirksamen Glukokortikoid (GC)-sparenden Induktionstherapie.</li> <li>• Die Reduktion der Glukokortikoiddosis besitzt eine hohe klinische Relevanz. In verschiedenen Leitlinien wird uniform die GC-Reduktion ausdrücklich als Therapieziel formuliert: EULAR 2022 „reducing GC exposure in AAV without compromising control of vasculitis is a priority.“ (Hellmich, 2024); KDIGO 2021 Clinical Practice Guidelines for the Management of ANCA-Associated Vasculitis: “Glucocorticoids are major contributors to adverse events.” (Floege, 2024)</li> </ul> <p>Eine rezente Arbeit konnte dazu auch demonstrieren, dass GC-assoziierte Nebenwirkungen häufig sind und mit Komplikationen assoziiert sind (Scherbacher, 2024)</p>	<p>Die Daten der ADVOCATE-Studie sind nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da nicht nur das Erreichen einer Remission, sondern auch der Erhalt der Remission für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet werden muss. In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht umgesetzt. Davon abgesehen sind die Daten zur Remissionsinduktion zu Woche 26 aufgrund der Nichtbehandlung im Vergleichsarm nach Woche 20 mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA ein Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Therapieregime nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Avacopan konnte in den ersten 26 Wochen der Therapie eine im Umfang klinisch relevante Reduktion der Glukokortikoidexposition erreicht werden.</li> <li>• Da der GTI nicht als Parameter akzeptiert wurde, wurden in der beigefügten Post-hoc-Analyse daher die einzelnen Komponenten der Glukokortikoidtoxizität separat analysiert. Dabei zeigt sich, dass insbesondere metabolische Nebenwirkungen – wie beispielsweise Anstiege des Blutzuckerspiegels – unter der Behandlung mit Avacopan seltener auftraten. Diese Einzelaspekte lassen sich als klinisch relevant darstellen und sind zudem klarer und praxisnäher erfassbar als ein zusammenfassender GTI-Score.</li> <li>• Auch die Analyse der Lebensqualität verdeutlicht, dass die größten Zuwächse zu Beginn der Studie auftraten, als im Kontrollarm die Glukokortikoiddosierung noch deutlich erhöht war. Dies legt nahe, dass die frühen Verbesserungen der Lebensqualität möglicherweise direkt mit der schnellen Reduktion der Glukokortikoidbelastung in den ersten Therapiewochen zusammenhängen (Strand, 2023)</li> </ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Adrian Schreiber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- Chung, S. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*, 1366-1383.
- Floege, J. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int*, S71-s116.
- Hellmich, B. (2024). EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*, 30-47.
- Holle, J. U. (2025). Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden : S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh) und Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM), Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. *Z Rheumatol*, 1-49.
- Jennette, J. C. (2013). 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 1-11.
- Scherbacher, P. J. (2024). Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis. *RMD Open*.
- Stone, J. H. (2010). Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 221-32.
- Strand, V. (2023). The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol*, e451-e460.
- Windpessl, M. (2021). ANCA Status or Clinical Phenotype - What Counts More? *Curr Rheumatol Rep*, 37.

### 5.3 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Gunter Aßmann

Datum	31.12.2025
Stellungnahme zu	Avacopan/Tavneos
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Gunter Aßmann / RUB- Universitätsklinikum Minden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Aßmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden (AAV) bilden eine seltene und relativ heterogene Erkrankungsgruppe. Ihre verschiedenen Manifestationen, die ihrerseits wesentlich auch in sogenannte „major“ und „minor items“ mit Hilfe des BVAS unterschieden werden, bedürfen einer patientenindividuelle Therapie mit Hilfe der bisher zugelassenen Therapeutika Rituximab, Cyclophosphamid, Azathioprin, MTX, MMF, Avacopan und Glucocorticoide. Das primäre Therapieziel der häufig akut präsentierenden Erkrankung ist das Erreichen der Symptombefreiheit, der Remission, dieser chronischen Erkrankung. Eines der größten Herausforderungen in der Behandlung einer AAV sind therapieassoziierte Komplikationen wie Mortalität, Infektionen oder andere Glucocorticoid-assoziierte Nebenwirkungen, die es gilt zu vermeiden bzw. das Risiko dieser zu minimieren. Der Anteil der GC-Freiheit wie auch die signifikante GC-Reduktion unter Avacopan im Vergleich zur Kontrollgruppe in der ADVOCATE Studie zeigt sich bereits zur Woche 26. Allein durch die GC-Einsparung sollte bereits zu Woche 26 ein Zusatznutzen anerkannt werden. Vor dem Hintergrund der Gesamtschau mit der Literatur bzgl. Langzeitschäden durch GC: Hier sei exemplarisch die Arbeit von Scherbacher et al (Scherbacher, 2024) angeführt, der die klinische Relevanz von GC-Kumulativedosis &lt; 1g unabhängig von der ADVOCATE Studie belegen konnte, ohne sekundäre Auswertung zB mittels GTI (<i>glucocorticoid toxicity index</i>) verwenden zu müssen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und im Vergleich zu den bisherigen Studien wie beispielsweise RITUXIVAS (Jones, 2015), CYCLOPS (de Groot, 2009) oder MAINRITSAN (Delestre, 2024) ist die Studienpopulation und das Design</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Daten der ADVOCATE-Studie sind nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da nicht nur das Erreichen einer Remission, sondern auch der Erhalt der Remission für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet werden muss. In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht umgesetzt. Davon abgesehen sind die Daten zur Remissionsinduktion zu Woche 26 aufgrund der Nichtbehandlung im Vergleichsarm nach Woche 20 mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA ein Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Therapie regime nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Aßmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der ADVOCATE (Jayne, 2021) Studie als sehr repräsentativ für den klinischen Alltag einzustufen. Ebenso ist anzumerken, dass Avacopan im klinischen Alltag einen bedeutsamen Nutzen darstellt da das Risiko der GC-Toxizität deutlich verringert werden kann vor dem Hintergrund, dass das primäre Therapieziel der Remission erreicht werden kann.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Aßmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- I.19 -, 22	<p>„Die vom pU herangezogene Gesamtpopulation ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da ein relevanter Anteil von 35 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Cyclophosphamid-Therapieregime erhielt, das nicht der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Erhaltungstherapie mit Rituximab entspricht.“</p>	
- I.24 – 21	<p>„Die vom pU vorgelegten Daten für die Gesamtpopulation sind ebenso wie die (nicht in Modul 4 aufbereiteten) Daten der Teilpopulationen mit Cyclophosphamid- und RituximabTherapieregime für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Zum einen haben die Patientinnen und Patienten in der Studie ADVOCATE mit Cyclophosphamid-Therapieregime eine andere als die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Erhaltungstherapie erhalten.“</p> <p>Anmerkung: Die Änderung der zVT mit der Folge des Ausschlusses von 35% der Studienpopulation der ADVOCATE Studie ist medizinisch nicht nachvollziehbar. Gemäß des Zulassungstextes von Cyclophosphamid (CYC) „...Bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankh., z. B. rheumatoide Arthritis, Arthropathia</p>	

Stellungnehmer: Prof. Aßmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>psoriatica, system. Lupus erythematodes, Sklerodermie, system. Vaskulitiden (auch mit nephrot. Syndrom), best. Formen der Glomerulonephritis (z. B. mit nephrot. Syndrom)...“ ist CYC sowohl für die GPA als auch MPA in-label und nach den aktuellen Leitlinien der DGRh (Holle, 2025), EULAR (Hellmich, 2024) sowie der DGfN ((DGfN), 2025) für die Remissionsinduktion empfohlen. Dabei gilt für die Remissionsinduktion eine weitgehende Gleichwertigkeit der Therapiewirkung von Rituximab und CYC in der entsprechenden Dosierung. Für die Erhaltungstherapie ist Cyclophosphamid nicht geeignet und wurde auch in der ADVOCATE Studie nicht eingesetzt. Zusammen mit dem durchgeführten Studiendesign inkl. der nachfolgenden Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder MMF ist die Studienpopulation zu 100% bzgl. zVT zumindest für die Endpunkte geeignet auswertbar in Woche 26 und bildet damit auch die leitliniengerechten Behandlungsstandards ab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auswertung der gesamten Studienpopulation (inkl. CYC und Rituximab-behandelten Patienten) der ADVOCATE Studie für die Nutzenbewertung in Woche 26.</p>	<p>In den Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit Organ- und lebensbedrohlichen Manifestationen der MPA und GPA zur Induktion der Remission Cyclophosphamid oder Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden empfohlen. Die Glukokortikoid-Dosis soll dabei schrittweise reduziert werden.</p> <p>Zum Erhalt der Remission wird Rituximab als Mittel der ersten Wahl empfohlen.</p> <p>In der Gesamtschau werden vor dem Hintergrund, dass Cyclophosphamid nur für die Behandlung von Personen mit GPA zugelassen ist, folgende Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p>Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA)</p> <p>oder</p> <p>Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Aßmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Gesamtpopulation der Studie ADVOCATE aufbereitet. Diese sind jedoch unabhängig vom gewählten Auswertungszeitpunkt nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da ein relevanter Anteil der Studienteilnehmenden ein Cyclophosphamid-Regime erhalten hat, welches nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Zum einen erhielten die Patientinnen und Patienten ab Woche 15 eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder gegebenenfalls mit Mycophenolat-Mofetil und zum anderen erfolgte die Zuordnung zu dem Cyclophosphamid-Therapieregime unabhängig vom Vorliegen einer GPA.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer daher Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten zu Woche 26 nachgereicht, die im Vergleichs- oder Interventionsarm Rituximab zur Remissionsinduktion erhalten haben.</p> <p>Die Daten der ADVOCATE-Studie sind nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da nicht nur das Erreichen einer Remission, sondern auch der Erhalt der Remission für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet werden muss. In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch</p>

Stellungnehmer: Prof. Aßmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nicht umgesetzt. Davon abgesehen sind die Daten zur Remissionsinduktion zu Woche 26 aufgrund der Nichtbehandlung im Vergleichsarm nach Woche 20 mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA ein Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Therapieregime nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Aßmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- 1.7 – 35</p> <p>- 1.8 – 19</p>	<p>„Woche 26 liefern lediglich Informationen zur Remissionsinduktion. Diese bilden jedoch nur einen Teil der Fragestellung ab, da – sofern Daten über die Remissionsinduktion hinaus erhoben werden – nach erfolgreicher Remissionsinduktion relevant ist, ob die Remission erhalten bleibt.“</p> <p>„Zudem wurde bei Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm ein Rituximab-Therapieregime erhielten, orales Prednison innerhalb von 20 Wochen vollständig ausgeschlichen. Das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Rituximab-Therapieregime ab Woche 21 keinerlei präventive (also remissionserhaltende) Therapie erhielten.“</p> <p>Anmerkung: Die ADVOCATE Studie belegt eine Remission in Woche 26 in 77% der Studienpopulation, dabei ist bedeutsam, dass die Definition des Endpunktes Remission nicht nur gemäß BVAS vorlag, sondern auch die Glucocorticoid (GC)-Freiheit über mindestens 4 Wochen einbezog – also mindestens ab Woche 22 oder früher. Das signifikante Ergebnis hinsichtlich der mit Avacopan-therapierten Patienten interferiert in keiner Weise plausibel mit dem Anteil der Studienpopulation, der ab Woche 21 (damit höchstens 7 Tage oder</p>	<p>Bei den anti-Neutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden setzt sich das Behandlungskonzept grundsätzlich aus zwei Therapiephasen zusammen, der Remissionsinduktion und der Remissionserhaltung.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl im Dossier als auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten zu Woche 26 vor und leitet auf Basis dieser Ergebnisse einen Zusatznutzen für Avacopan nur für die Remissionsinduktion ab.</p> <p>Eine erfolgreiche Remissionsinduktion stellt vor dem Hintergrund der lebensbedrohlichen bzw. organgefährdenden Situation ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der schweren GPA und MPA dar. Die Relevanz der Remissionsinduktion wurde auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von den klinischen Sachverständigen hervorgehoben.</p> <p>Entsprechend den nachgereichten Daten für die Teilpopulation der mit Rituximab behandelten Patientinnen und Patienten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Remission zu Woche 26. Die Remission wurde in der Studie ADVOCATE definiert als das Vorliegen eines BVAS = 0 ohne Einnahme von Steroiden zur Behandlung der MPA oder GPA innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26 und kein BVAS &gt; 0 innerhalb von 4 Wochen vor Woche 26, sofern eine</p>

Stellungnehmer: Prof. Aßmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kürzer!) wie im Gutachten ausgeführt keine Erhaltungstherapie erhalten hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Erreichen einer Remission ist das primäre Therapieziel in der AAV. Die GC-Freiheit als zusätzliches Remissionskriterium zum BVAS in Woche 26 stellt einen hohen Zusatznutzen für Avacopan dar, der durch die nachträgliche Änderung der Definition der zVT allenfalls formal aber in keiner Weise nach klinischen Kriterien in Frage gestellt werden kann.</p>	<p>außerplanmäßige Erhebung erfolgte. Im Avacopan-Arm erreichten 77,5 % und im Prednison-Arm 75,7 % eine Remission gemäß dieser Definition. Ohne Einbezug der Steroidfreiheit lag die Remission (BVAS = 0) bei 88,8 % im Avacopan-Arm und 86,0 % im Vergleichsarm.</p> <p>Die Ergebnisse zur Remissionsinduktion bilden jedoch nur einen Teilaspekt der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung ab. In der Regel schließt sich nach Erreichen der Remission im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Erhaltungstherapie über mindestens 36 bis 48 Monate an, um das Auftreten von Rezidiven zu verhindern. Ergebnisse zum Remissionserhalt (z.B. zur anhaltenden Remission zu Woche 52) wurden jedoch nicht vorgelegt bzw. sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Avacopan ist nicht ausschließlich zur Remissionsinduktion, sondern allgemein zur Behandlung der aktiven schweren GPA und MPA zugelassen und wird in der Versorgungspraxis auch nach Erreichen der Remission weiter eingesetzt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avacopan ist somit die Beurteilung des gesamten Therapiekonzepts von Bedeutung, welches sowohl die Induktion als auch den Erhalt der Remission umfasst.</p>

## Literaturverzeichnis

- (DGfN), D. G. (2025). S3-Leitlinie: "Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN)". *AWMF*, 1 - 412.
- de Groot, K. (2009). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 670-80.
- Delestre, F. (2024). Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis*, 233-241.
- Hellmich, B. (2024). EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*, 30-47.
- Holle, J. U. (2025). Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden : S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh) und Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM), Deutschen Gesellschaft für Nephrolog. *Z Rheumatol*, 1-49.
- Jayne, D. R. (2021). Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*, 599-609.
- Jones, R. B. (2015). Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*, 1178-82.
- Scherbacher, P. J. (2024). Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis. *RMD Open*.

#### 5.4 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Marion Haubitz

Datum	30.12.2025
Stellungnahme zu	Avacopan/Tavneos®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Marion Haubitz, Medizinische Klinik III (Nephrologie, Klinikum Fulda, gAG, Campus Marburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marion Haubitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich nehme Stellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in meiner Funktion als Mitarbeiter für die Nephrologie an der S3 Leitlinie zur Diagnose und Therapie der ANCA-assoziiertes Vaskulitis 2025</li> <li>• als Mitglied von EUVAS (European Vasculitis Society)</li> <li>• Direktorin einer Schwerpunktklinik Nephrologie, die viele Patienten mit einer ANCA-assoziiertes Vaskulitis betreut</li> </ul>	
<p>Bei den AAV ist das erste Therapieziel, das Erreichen einer Remission. Diese Kontrolle der Krankheitsaktivität sollte nach 6 Monaten erreicht sein. Daher ist ein Betrachtungszeitpunkt von 26 Wochen wichtig.</p> <p>Bezüglich des Nebenwirkungsprofils ist wichtig, dass Infektionen vor allem im ersten Jahr an 1. Stelle der Mortalitätsursachen stehen (Sánchez Álamo, 2023). Dabei spielt die Glukokortikoiddosis eine wichtige Rolle. Die Reduktion von Glukokortikoiden war und ist daher bei den AAV-Patienten besonders im Fokus. Darüber hinaus lassen populationsbasierte Daten vermuten, dass in der täglichen Praxis die verwendete Glukokortikoiddosis bei Vaskulitiden über der in Studien verwendeten liegt (Gale, 2018). Neben den Infektionen gibt es noch weitere zahlreiche klinisch relevante Nebenwirkungen, die sich auch auf die Lebensqualität des Patienten erheblich auswirken (z. B. Diabetesentwicklung, Osteoporose, neuropsychiatrische Nebenwirkungen bis zur Psychose).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marion Haubitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Um die Steroidnebenwirkungen in Studien verlässlich und vergleichbar erfassen zu können, wurde der „Glucocorticoid toxicity Index (GTI)“ entwickelt (Stone, 2022). Er wird mittlerweile in vielen verschiedenen Indikationen und auch bei der Erfassung von „Real World Daten“ verwendet (Patel, 2023)	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marion Haubitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.5	<p>Anmerkung: Es wird beschrieben, dass keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die in der Advocate-Studie verwendete Vergleichstherapie zur Remissionsinduktion ist adäquat.</p> <p>Eine Behandlung von Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) mit Cyclophosphamid oder Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden ist leitliniengerecht (Holle, 2025) (Hellmich, 2024) und entspricht der täglichen gängigen Praxis.</p> <p>Dabei ist auch für die GPA Cyclophosphamid laut den Leitlinien in Kombination möglich. Die Änderung der Vergleichstherapie durch den GBA am 26.08.2025 ist nicht verständlich. Dies gilt auch für weltweit beachteten KDIGO Guidelines 2024 (Floege, 2024). Dabei wird für Patienten mit einer rasch abnehmenden Nierenfunktion – Kreatinin &gt; 4 mg/dl sogar beschrieben, dass nur limitierte Daten vorliegen, um die Gabe von Rituximab und Glucocorticoiden zu unterstützen. Cyclophosphamid sollte hier bei schwerer Glomerulonephritis präferiert werden (Figure 7, Seite S86).</p>	<p>In den Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit Organ- und lebensbedrohlichen Manifestationen der MPA und GPA zur Induktion der Remission Cyclophosphamid oder Rituximab, jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden empfohlen. Die Glukokortikoid-Dosis soll dabei schrittweise reduziert werden.</p> <p>Zum Erhalt der Remission wird Rituximab als Mittel der ersten Wahl empfohlen.</p> <p>In der Gesamtschau werden <b>vor dem Hintergrund, dass Cyclophosphamid nur für die Behandlung von Personen mit GPA zugelassen ist</b>, folgende Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p style="padding-left: 40px;">Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA)</p> <p>oder</p> <p style="padding-left: 40px;">Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marion Haubitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.18	<p>Anmerkung: Der zu betrachtende Zeitraum liefert Ergebnisse zu Woche 26, die Informationen zur Remissionsinduktion geben. Es ist fraglich, ob der Auswertungszeitpunkt Wochen 26 in der Studie ADVOCATE zur Bewertung der Remissionsinduktion adäquat ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Zeitraum 26 Wochen ist zur Bewertung der Remissionsinduktion adäquat, insbesondere zum sekundären Endpunkt Glucocorticoid induzierte Nebenwirkungen während der ersten 26 Wochen. Dieser Endpunkt ist klinisch relevant.</p> <p>Im Avacopanarm lässt sich eine klinisch relevante Reduktion der Glukokorticoideexposition zeigen:</p> <p>Patienten im Avacopanarm erhielten während 26 Wochen eine signifikant niedrige Gesamtglucocorticoiddosis (1073 mg versus 3192 mg) (Jayne, 2021).</p> <p>Ein sekundärer Endpunkt waren die Glucocorticoid induzierten Nebenwirkungen während der ersten 26 Wochen (gemessen mit dem GTI). Im Avacopanarm zeigt sich eine signifikante Reduktion der Glucocorticoidtoxizität (Patel, 2023).</p> <p>Ein signifikant größerer Anteil der Patienten mit Avacopan liegt nach 26 Wochen unterhalb der Cushing-Schwelle von 5 bzw. 7,5</p>	<p>Eine erfolgreiche Remissionsinduktion stellt vor dem Hintergrund der lebensbedrohlichen bzw. organgefährdenden Situation ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der schweren GPA und MPA dar. Die Relevanz der Remissionsinduktion wurde auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von den klinischen Sachverständigen hervorgehoben.</p> <p>Die Ergebnisse zur Remissionsinduktion bilden jedoch nur einen Teilaspekt der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung ab. In der Regel schließt sich nach Erreichen der Remission im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Erhaltungstherapie über mindestens 36 bis 48 Monate an, um das Auftreten von Rezidiven zu verhindern. Ergebnisse zum Remissionserhalt (z.B. zur anhaltenden Remission zu Woche 52) wurden jedoch nicht vorgelegt bzw. sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Avacopan ist nicht ausschließlich zur Remissionsinduktion, sondern allgemein zur Behandlung der aktiven schweren GPA und MPA zugelassen und wird in der Versorgungspraxis auch nach Erreichen der Remission weiter eingesetzt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avacopan ist somit die Beurteilung des gesamten Therapiekonzepts von Bedeutung, welches sowohl die Induktion als auch den Erhalt der Remission umfasst.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marion Haubitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mg. Auch wird die Schwelle im Therapieverlauf früher erreicht wie den Unterlagen von CSL Vifor zu entnehmen ist.</p> <p>Die Posthoc-Analyse der Daten (Patel, 2023) zeigt darüber hinaus, dass in vielen Domänen des GTI-Scores Patienten mit Avacopan signifikant besser abschnitten. Dies gilt für so wichtige Domänen wie Gewichtsentwicklung (BMI) und Fettstoffwechsel zu beiden Zeitpunkten (Woche 13 und 26) und zur Änderung der Glukosetoleranz (Zeitpunkt Woche 13). Diese Domänen entsprechen Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen Jahre später (Marx, 2023).</p> <p>Darüber hinaus zeigen die Untersuchungen zur Lebensqualität (Bestimmung mit dem SF-36 (Short Form Health Survey) auch nach 26 Wochen einen signifikant besseren Outcome der Avacopangruppe bei einigen Domänen (Strand, 2023) (Geetha, 2025).</p> <p>Bezüglich der Lebensqualität im Langzeitverlauf und der Lebenserwartung ist die Nierenfunktion ein wichtiger Parameter. So zeigen Post-Hoc-Analysen, dass der Einsatz von Avacopan bei Patienten mit Nierenbeteiligung zu einer besseren Erholung, schnelleren Reduktion der Albuminurie und Hämaturie führt (Geetha et al 2025). Besonders relevant ist damit eine signifikant bessere Erholung nach 52 Wochen bei den Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (<math>\leq 20</math> ml/min), wobei die GFR in</p>	<p>Die Daten der ADVOCATE-Studie sind nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da nicht nur das Erreichen einer Remission, sondern auch der Erhalt der Remission für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet werden muss. In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht umgesetzt. Davon abgesehen sind die Daten zur Remissionsinduktion zu Woche 26 aufgrund der Nichtbehandlung im Vergleichsarm nach Woche 20 mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau ist daher für Erwachsene mit schwerer aktiver GPA oder MPA ein Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Therapie regime nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marion Haubitz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Advocategruppe um 16,1 ml/min zugenommen hatte, in der Glucocorticoidgruppe nur um 7,7 ml/min ( $p=0.030$ ) (Cortazar, 2023).	

## Literaturverzeichnis

- Cortazar, F. B. (2023). Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep*, 860-870.
- Floege, J. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int*, S71-S116.
- Gale, S. (2018). Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK. *Rheumatol Ther*, 327-340.
- Geetha, D. (2025). Treatment With Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis With Kidney Involvement. *Kidney Int Rep*, 2751-2765.
- Hellmich, B. (2024). EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*, 30-47.
- Holle, J. U. (2025). Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden : S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh) und Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM), Deutschen Gesellschaft für Nephrolog. *Z Rheumatol*, 1-49.
- Jayne, D. R. (2021). Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*, 599-609.
- Marx, N. (2023). [Management of cardiovascular diseases in patients with diabetes : ESC guidelines 2023]. *Herz*, 15-18.
- Patel, N. J. (2023). Glucocorticoid Toxicity Index scores by domain in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with avacopan versus standard prednisone taper: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol*, e130-e138.
- Sánchez Álamo, B. (2023). Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*, 1655-1665.
- Stone, J. H. (2022). The glucocorticoid toxicity index: Measuring change in glucocorticoid toxicity over time. *Semin Arthritis Rheum*, 152010.
- Strand, V. (2023). The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol*, e451-e460.

## 5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.01.2026
Stellungnahme zu	Avacopan (Tavneos)
Stellungnahme von	<p><i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i></p> <p><i>Charlottenstraße 59</i></p> <p><i>10117 Berlin</i></p> <p><i>Dr. Andrej Rasch, Tobias Herden</i></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2025 eine Nutzenbewertung zu Avacopan (Tavneos) von Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland veröffentlicht.</p> <p>Avacopan ist unter anderem in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Cyclophosphamid (Induktionsphase) gefolgt von Rituximab (Erhaltungsphase), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (nur für Patientinnen und Patienten mit GPA), oder Rituximab (Induktions- und Erhaltungsphase) in Kombination mit Glukokortikoiden fest. Der IQWiG-Bewertung ist zugleich zu entnehmen, dass der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie am 26.08.2025 und damit kurz vor Eingang des Dossiers angepasst hat.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. In den vorgelegten Studien des pharmazeutischen Unternehmers sei dieser von der vom G-BA festgelegten Erhaltungstherapie abgewichen. Der Hersteller beansprucht dagegen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Avacopan**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 26. Januar 2026  
von 10.00 Uhr bis 10.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Hardt

Herr Dr. Gladbach

Frau Rost

Frau Stoll

Angemeldete Teilnehmende der **Medizinischen Klinik III (Nephrologie, Klinikum Fulda, gAG, Campus Marburg)**:

Frau Prof. Dr. Haubitz

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité - Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Schreiber

Angemeldeter Teilnehmender des **RUB-Universitätsklinikums Minden**:

Herr Prof. Dr. Aßmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Guten Morgen! Ich hoffe, ich bin für alle gut zu hören. Mein Name ist Petra Nies. Ich leite die Abteilung Arzneimittel hier in der Geschäftsstelle und vertrete heute Herrn Hecken und Herrn Niemann in dieser Anhörung. Es geht um Avacopan zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis - GPA - und mikroskopischer Polyangiitis - MPA. Grundlage der heutigen Anhörung ist die Nutzbewertung des IQWiG vom 10. Dezember 2025. Ich werde zunächst die Stellungnehmer benennen, die in diesem Verfahren Stellung genommen haben: Das ist zum einen der pharmazeutische Unternehmer Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, dann Herr Professor Dr. Aßmann von der Universität in Minden, Frau Professor Haubitz vom Klinikum Fulda und Herr Professor Schreiber von der Charité. Zudem hat uns eine Stellungnahme des vfa erreicht.

Da wir in dieser Anhörung ein Wortprotokoll führen, werde ich die Teilnehmenden aufrufen und bitten, sich kurz zu melden. Für den pharmazeutischen Unternehmer Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland müssten anwesend sein Herr Dr. Hardt, Herr Dr. Gladbach, Frau Rost und Frau Stoll

(Herr Dr. Hardt, Fresenius: Frau Stoll hatte noch technische Probleme. Sie hoffe, sie wird gleich dazu stoßen.)

– ich glaube, sie ist gerade dabei –, für die Medizinische Klinik III – Nephrologie des Klinikums Fulda am Campus Marburg Frau Professor Dr. Haubitz, für die Charité – Universitätsmedizin Berlin Herr Professor Dr. Schreiber, für das RUB-Universitätsklinikum Minden Herr Professor Dr. Aßmann sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Herr Dr. Hardt (Fresenius):** Das übernehme ich.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Dann haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Hardt (Fresenius):** Sehr geehrte Frau Nies! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre freundliche Begrüßung und die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Zu Beginn möchte ich kurz unser Team vorstellen: Heute sind anwesend: Frau Stefanie Stoll, sie ist verantwortlich für das Dossier, Frau Monika Rost, sie wird statistische Fragen beantworten, sowie Herr Dr. Amadeus Gladbach, verantwortlich für die medizinischen Inhalte. Mein Name ist Dr. Thomas Hardt. Ich leite den Bereich Market Access.

In der heutigen Anhörung geht es um den Wirkstoff Avacopan, zugelassen in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwerer GPA oder MPA. GPA und MPA gehören zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden, schwere, chronisch verlaufende Erkrankungen, die zu Organschäden bis hin zur Organversorgungsstörung führen. Das Therapieziel sind primär das Erreichen und der Erhalt der Remission, also ein Stoppen der Krankheitsaktivität. Leitliniengerecht gliedert sich die Behandlung in zwei Phasen: Remissionsinduktion und anschließender Remissionserhalt.

Die erstmalige Nutzenbewertung von Avacopan wurde im Jahr 2022 auf Grundlage der ADVOCATE-Studie durchgeführt. Der G-BA stellte damals einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest. Das nun vorliegende Verfahren macht jetzt eine Bewertung gegenüber der aktuell festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Damit ergeben sich einige relevante Unterschiede zum Erstverfahren. Die zweckmäßige

Vergleichstherapie wurde kurz vor Dossiereinreichung angepasst. Diese Feststellung stellt uns nun vor Probleme. Während in der Erstbewertung die 52-Wochen-Daten und die Vorteile von Avacopan bei der anhaltenden Remission zur Ableitung eines Zusatznutzes herangezogen werden konnten, haben wir jetzt die Schwierigkeit, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie zum 52-Wochen-Zeitpunkt als nicht umgesetzt gilt. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab, jetzt zwingender Teil der zVT, war zum Zeitpunkt der Studienplanung und Durchführung weder zugelassen noch empfohlen. Es ist uns also faktisch unmöglich, die Fragestellung des G-BA in Bezug auf die Erhaltungstherapie mit der von uns generierten Evidenz zu Avacopan zu beantworten. Sowohl das jetzige Dossier als auch die nachgereichten Analysen aus der schriftlichen Stellungnahme beziehen sich daher primär auf die Bewertung der Remissionsinduktion zu Woche 26. Ich bin davon überzeugt, dass wir damit die Schwierigkeiten der zVT-Änderung adressieren und mit den Nachreichungen weitere Fragen beantworten können. Hierzu möchte ich noch einmal die wichtigsten Punkte aufgreifen:

Zur Relevanz der Remissionsinduktion und des Auswertungszeitpunktes: Die Remissionserreichung ist das primäre Therapieziel in der MPA und GPA. Die Phase der Induktion ist dabei von hoher Relevanz. Ohne Induktion keine Erhaltung. Da ist eine separate Betrachtung dieser Teilfragestellung relevant. Es liegt hier eine Auswertung der Gesamtpopulation zu Woche 26 vor, die im Dossier dargestellt wurde. Hier wurden signifikante Vorteile in der Morbidität, der Lebensqualität und bei der Sicherheit gezeigt.

In der Nutzenbewertung hat das IQWiG festgestellt, dass für die Cyclophosphamid-Patienten im Vergleichsarm der Auswertungszeitpunkt zu Woche 26 möglicherweise nicht geeignet ist. Um dem Rechnung zu tragen, wurden in der schriftlichen Stellungnahme separate Analysen eingereicht, in denen nur Patienten mit Rituximab-Therapie-Regime analysiert wurden. Für diese Patienten ist der Auswertungszeitpunkt Woche 26 ohne Zweifel der richtige Zeitpunkt zur Bewertung der Remissionsinduktion. Die zVT wird hier fachinformations- und leitliniengerecht umgesetzt. Die vorliegende Evidenz aus Dossier und Stellungnahme erfüllt also alle formalen Anforderungen und ist zur Ableitung eines Zusatznutzens für die Remissionsinduktion geeignet.

Zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnissen: Die gezeigten Ergebnisse zu Woche 26 zeigen ein sehr überzeugendes Gesamtprofil von Avacopan. Signifikante und relevante Vorteile wurden in der Morbidität, der Lebensqualität und der Sicherheit gezeigt, bei der Morbidität signifikante Vorteile beim Unterschreiten der Cushing-Schwelle sowie bei der Gesamtdauer unter der Cushing-Schwelle und der Zeit bis zum ersten Unterschreiten, signifikant weniger Glucocorticoid-bedingte Nebenwirkungen unter Avacopan, signifikant weniger Hospitalisierungen, bei der Lebensqualität signifikante Vorteile beim SF-36 in der Domäne MCS und bei den Nebenwirkungen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Avacopan bei zahlreichen spezifischen Nebenwirkungen. Die Effekte sind dabei konsistent, sowohl bei der gesamten Studienpopulation im Dossier, als auch bei der Rituximab-Subpopulation, die wir in der Stellungnahme dargestellt haben.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten: Die schwere GPA und MPA lassen sich in die Behandlungsphasen der Remissionsinduktion und der Remissionserhaltung unterteilen. Bei der Erhaltung kann aufgrund der Festlegungen der zVT kein Zusatznutzen abgeleitet werden, wengleich die vorliegende Evidenz die bestmögliche Evidenz darstellt. Mit Remissionsraten von über 72 Prozent zu Woche 26 und 26 Prozent zur Woche 52 zeigen sich auch hier überzeugende Ergebnisse. Für die Teilfragestellung der Remissionsinduktion liegen im vorliegenden Dossier und der schriftlichen Stellungnahme geeignete Daten zur Ableitung eines geringen Zusatznutzens vor. Statistisch signifikante Vorteile wurden auf den

Endpunktkategorien der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gezeigt. Avacopan erfüllt damit also alle Therapieziele der Induktionstherapie. Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion und stehen für Ihre Fragen zur Verfügung. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Ich starte mit einer Frage in Bezug auf die Erhaltungstherapie, die sich insbesondere an die Kliniker richtet. Wann erfolgt die Einleitung der Erhaltungstherapie mit Rituximab, und in welchem Zeitraum können in der Regel die Glucocorticoide bei der Therapie komplett ausgeschlichen werden? Vielleicht kann sich dazu jemand äußern.

**Herr Prof. Dr. Aßmann (RUB-Universitätsklinikum Minden):** Ich würde die Frage gerne beantworten. Die aktuelle Praxis ist so, dass die Induktionstherapie entsprechend der Induktionsprotokolle überwiegend erfolgreich ist. Die Erhaltungstherapie erfolgt nach Erfolg der Induktionstherapie vier bis sechs Monate nach der letzten Infusion der Induktionstherapie, also Cyclophosphamid oder Rituximab zum Beispiel im Januar. Dann haben wir eine Postremissionstherapie, Erhaltungstherapie nach Zulassung ab April, Mai oder Juni. Das wäre der klinische Stand. Nach den alten Leitlinien ohne Avacopan war es erforderlich, dass auch Glucocorticoide als Erhaltungstherapie bis zur Woche 20 möglichst bei 5 bis 7,5 Milligramm Erhaltungstherapie erhalten blieben und dann aber in der kleinen Dosis auch im zweiten und dritten Jahr zur Anwendung kommen mussten.

Da haben wir tatsächlich einen Quantensprung. Mit Avacopan haben wir ein Mittel, mit dem wir relativ rasch die Glucocorticoide nicht nur reduzieren, sondern innerhalb der ersten zwei bis drei Monate gar außerhalb der Studie beenden können. Ich überblicke, ich habe es letzte Woche noch durchgeschaut, 64 Patienten, die ich die letzten drei Monate mit Avacopan behandelt habe. Tatsächlich sind bis auf wenige Ausnahmen alle Patienten ab dem dritten Monat glucocorticoidfrei. Hier erfolgt dann die Rituximab-Erhaltungstherapie, vorwiegend Rituximab vor den Azathioprin- und MMF-Medikamenten, und dann bleiben die glucocorticoidfrei. Das ist gerade vor dem Hintergrund des Klinikers, dass wir eine Patientenpopulation haben, die nicht nur zwischen Woche 26 und 52 regelmäßig bisher Steroide hatte und jetzt in der klinischen Praxis praktisch keine mehr, sondern auch die Chance hat jenseits des ersten Jahres, was hier nicht zur Diskussion steht, aber wir überblicken mittlerweile drei Jahre Avacopan nach Zulassung im März 2022, ist es für mich ein riesiger Mehrwert.

Lassen Sie mich bitte noch einen Satz dazu sagen: Für mich ist Glucocorticoid keine Standardtherapie. Glucocorticoid ist für den Rheumatologen eine Ersatztherapie, weil es kein spezifisches Medikament gibt. Wir haben pleiotrope Effekte. Glucocorticoide wirken auf jede Zelle des Körpers, also unspezifischer kann es nicht gehen. Nichtsdestotrotz ist es bei bestimmten Erkrankungen in den ersten Tagen und Wochen eine lebenswichtige Therapie. Aber wenn Sie mich explizit nach der Erhaltungstherapie fragen, haben wir in der Rheumatologie die letzten zehn Jahre tolle Vorteile gehabt, dass wir Glucocorticoide nicht mehr als Erhaltungstherapie brauchen, spezifisch Benlysta beim Lupus, Polymyalgia rheumatica jetzt mit Sarilumab, früher Glucocorticoide, Großgefäßvaskulitiden über Jahre behandelt, Glucocorticoide jetzt Tocilizumab. In dieser Reihe – ich möchte jetzt den Rahmen mit meinen Ausführungen nicht sprengen – sehe ich tatsächlich Avacopan.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Professor Haubitz hat sich gemeldet und dann Herr Professor Schreiber. Frau Haubitz. Sie müssten sich entstimmen. Wir können Sie noch nicht hören. Wollen Sie erst antworten, Herr Schreiber?

**Herr Prof. Dr. Schreiber (Charité):** Hört man mich?

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Ja, ich kann Sie sehr gut hören.

**Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg):** Jetzt geht es.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Dann gebe ich noch einmal zurück.

**Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg):** Induktion und Remission: Wann beginnt was? Die Remission beginnt bei Rituximab nach Monat 6, klares Schema, 500 Milligramm, in guten Studien gezeigt, in Sechsmonatsabständen. Das haben wir ohne Avacopan immer mit Minidosen Steroid, aber mini ist das nicht, wenn Sie so wollen, 5 bis 7,5 Milligramm, Prednisolon durchgeführt. So war der Standard. Für das Cyclophosphamid hing es davon ab, wenn die Patienten in 4 Monaten schon in die Remission kamen, dann hat man früher aufgehört, sonst bis 6 Monate. Der 6-Monats-Faktor ist auch dafür wichtig: Wenn eine Therapie bis dahin keine Remission gezeigt hat, dann ist nach 6 Monaten der Zeitpunkt für eine Eskalation, ein Rescue-Schema, und da gibt es verschiedene Möglichkeiten, sodass 6 Monate wirklich für uns, auch in der Praxis, der wichtige Zeitpunkt sind.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Schreiber.

**Herr Prof. Dr. Schreiber (Charité):** Ich glaube, das meiste ist gesagt. Ich kann den beiden Vorrednern nur zustimmen. Dass zum einen, was die Redosierung des Rituximab im Rahmen der Erhaltungstherapie betrifft, das ist so festgelegt, 4 bis 6 Monate. In der Praxis wird das eigentlich so, wie es auch in den großen Studien durchgeführt wird, alle 6 Monate strikt und konsequent durchgeführt. Das hat zum einen basierend auf den Studiendaten, zum anderen der Zulassung, die das ermöglicht, und zum dritten praktikable Gründe, weil die Patienten zumeist quartalsweise kommen und nach 3 und nach 6 Monaten und dann diese Dosierungsintervalle strikt durchgeführt werden und damit diese Erhaltungstherapie durchgeführt wird.

Zum Steroid-Schema kann ich mich den Vorrednern auch nur anschließen. Ehemals war das ein Teil der Erhaltungstherapie, Freund und Feind des Behandlers, weil wir um der Komplikation dieser Steroide gut wissen und in Studien versuchen, die Steroide loszuwerden. Aktuell wird es mit der Nutzung des Avacopan in verschiedenen Zentren sehr früh möglich, das Steroid komplett herauszunehmen. Unser Schema ist mittlerweile, dass sie nach vier Wochen komplett steroidfrei sind, wir das aber nur unter der Zusatzeinnahme des Avacopan erreichen können und das ein absoluter Mehrwert für den Patienten und für den Behandler ist. Ich hoffe, damit habe ich die zwei Fragen, die gestellt wurden, adressiert.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Ich hätte noch eine Frage zum Schweregrad der GPA und MPA, aber die kann ich gerne am Ende stellen, wenn es jetzt noch Fragen in Richtung des Behandlungsschemas gibt. Ich schaue einmal in die Runde. Frau Preukschat und dann Frau Bickel.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank für die informativen Ausführungen so weit. Wie bereits beschrieben, haben wir hier eine Fragestellung, die grundsätzlich die Erhaltungstherapie umfasst. Wie der pharmazeutische Unternehmer richtig beschrieben hat, sind deshalb leider die Auswertungen zu Woche 52 nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da hier in beiden Strata, sowohl in dem Cyclophosphamid-Induktionsstratum als auch in dem Rituximab-Induktionsstratum keine Rituximab-Erhaltungstherapie erfolgte, wie es jetzt in der zVT vorgegeben ist.

Wenn man sich, das muss letztlich der G-BA hier in Folge entscheiden, die Induktionsphase separat anschauen möchte, stellt sich die Frage, inwieweit dort die Patienten adäquat therapiert wären. Ich habe jetzt herausgehört, dass der frühestmögliche Beginn einer Rituximab-Erhaltungstherapie, wenn ich das jetzt noch einmal ausrechne, vier bis sechs Monate nach der letzten Infusion der Induktionstherapie erfolgt. Diese letzte Infusion der Induktionstherapie ist in Woche drei. Das heißt, dass man so um Woche 20 herum dann

frühestmöglich mit der Rituximab-Erhaltungstherapie beginnen würde – gerne Einspruch, wenn ich das falsch verstanden habe –, und das sind dann zwei Dosen erst einmal im Abstand von zwei Wochen. Das hieße, dass auch bis Woche 26 potenziell ein relevanter Anteil an Patienten diese Rituximab-Erhaltungstherapie insbesondere im Kontrollarm nicht erhalten hat. Vielleicht könnten Sie noch einmal bestätigen, ob ich diesen frühestmöglichen Beginn der Rituximab-Erhaltungstherapie jetzt mit etwa Woche 20 richtig beschrieben habe, und einschätzen, welche Auswirkungen das vielleicht auf die Effekte zu Woche 26 haben könnte.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Professor Schreiber, Sie haben die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Schreiber (Charité):** Ich würde dem widersprechen, weil in der Routine und in der klinischen Anwendung Rituximab eigentlich ziemlich fix exakt nach sechs Monaten oder etwas später gegeben wird. Also dieser Monat 4, sprich: Woche 20, entspricht überhaupt nicht der Realität. Das steht vielleicht so im Zulassungstext, wird aber so nicht gelebt. Es sind wirklich die Sechsmonatsintervalle, die dann fix alle sechs Monate wieder gegeben werden, und das entspricht diesen 26 Wochen. – Aber ich glaube, Frau Haubitz hat dazu auch noch einen Kommentar.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Frau Haubitz.

**Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg):** Das wollte ich auch sagen. Das mit den vier Monaten ist eine absolute Ausnahme und betrifft meistens Patienten, die nicht in der Remission sind, wo man also noch Krankheitsaktivität hat und relevante Krankheitsaktivität, die organbedrohend ist und man sich davon etwas verspricht. Ich möchte auch auf diesen Rhythmus eingehen: Dafür, dass man die Leute nach Intervallen bestellt und jemanden nach vier Monaten zu bestellen, muss es eine besondere Situation geben, und dieser Patient wäre nicht als Remissionspatient in der Studie zu titulieren gewesen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Ist die Frage beantwortet, Frau Preukschat?

**Frau Preukschat:** Ja, ich hatte, glaube ich, vorhin in den Ausführungen die vier Monate gehört. Ich weiß nicht, ob ich mich da verfehlt habe oder ob diesbezüglich noch einmal eine Einschätzung erfolgen kann.

**Herr Prof. Dr. Aßmann (RUB-Universitätsklinikum Minden):** Tatsächlich hatte ich diese vier Monate erwähnt. Es handelt sich aber um eine Ausnahme, ich möchte sagen, vielleicht 5 bis 10 Prozent Patienten. Hier muss man sagen, kommt ganz klar zum Tragen, dass wir diese vorgezogenen Intervalle – in der klinischen Praxis können wir das machen und nicht in Studien – oftmals dann vorschlagen, wenn noch eine Restaktivität vorliegt. Die Fälle, die ich überblicke: Wir sind auf der einen Seite froh, wenn wir die Option hätten. In der klinischen Praxis ist es jedoch so, dass die Sechsmonatsintervalle nicht überwiegend, sondern letztendlich fast immer stattfinden.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Professor Aßmann. – Frau Preukschat.

**Frau Preukschat:** Ja, genau. Vielen Dank soweit für die Ausführungen. Es wurde gerade die Frage erwähnt, ab wann Patienten in Remission kommen. Daran schließt sich die Frage an, was überhaupt, ich sage einmal, ein geeigneter Zeitpunkt für die Beurteilung der Remission wäre. Wenn wir auf die Daten schauen, sehen wir das, was Sie gerade beschrieben haben, dass durchaus ein relevanter Anteil auch nach Monat 26 noch in Remission kommt. Daran schließt sich die Frage an, inwieweit auch Woche – Entschuldigung, nicht Monat, Woche 26 – ein geeigneter Zeitpunkt für die Beurteilung der Remission ist. Vielleicht könnten Sie das noch einmal einordnen. Das richtet sich wieder an die Kliniker.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Wer möchte antworten? – Frau Haubitz.

**Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg):** Das hatte ich vorhin, glaube ich, schon einmal versucht, anzudeuten. Wenn nach

sechs Monaten noch sehr viel Restaktivität ist, sagen wir einmal – – Ich bin Nephrologin, nach sechs Monaten finde ich noch eine Aktivität in der Niere, oder die Nierenfunktion wird noch schlechter, irgendetwas in der Richtung, dann würde man nach sechs Monaten die Therapie umstellen. Das ist, finde ich, ein ganz wichtiger Zeitpunkt. Wenn dann jemand Rituximab bekommen hat und ich bin nicht sicher, dass er in der Remission ist, dann bekommt er noch Endoxan, also Cyclophosphamid, und wer Cyclophosphamid bekommen hat, bekommt Rituximab. Das ist so ein Punkt, wo man sagt, jetzt ändert man die Therapie, und deshalb ist dieser Sechsmontatszeitpunkt in der Beurteilung für alle besonders wichtig. Natürlich gibt es Patienten, wo Sie schon früher sagen können, der Patient ist in der Remission, aber Sie lassen die Patienten auch nicht jede Woche kommen. In der Studie können wir nur die Daten nehmen, die mit den festen Zeiten vorgegeben sind.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Danke schön. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wird Erhaltungstherapie in jedem Fall durchgeführt? Oder wie sieht das in der Praxis aus? Oder kann man auch sagen, man lässt es?

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Herr Professor Schreiber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schreiber (Charité):** Das ist Standard, dass man die Therapie unterteilt in die Induktionsphase und die Erhaltungstherapiephase als Konzept erst einer intensiveren Immunsuppression und dann einer etwas weicheren, leichteren Immunsuppression. Das wird im Grunde bei allen Patienten durchgeführt, um eine Reaktivierung der Erkrankung zu verhindern, was illustriert, dass das, was wir als Remission bezeichnen, eigentlich erst einmal eine klinische Remission ist, aber die Krankheit im Hintergrund doch noch irgendwo aktiv ist

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Ist die Frage beantwortet, Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Darf ich noch eine Frage stellen?

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Ja, gerne.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Sie geht auch an die Kliniker bezüglich der Induktion. Wie wichtig ist es Ihnen, dass Sie diese Daten zur Induktion haben, ob sich da ein Vorteil zeigt? Oder ist es Ihnen wichtiger, dass die Daten für den gesamte Zeitraum, also Induktions- und Remissionserhalt, gezeigt werden? Mir geht es insbesondere um die erste Phase der Induktion.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Herr Professor Schreiber noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Schreiber (Charité):** Ich möchte mich nicht vordrängen, aber ich finde, das ist eine sehr wichtige Frage. Induktionstherapie ist extrem wichtig. Für den Kliniker ist es zum einen extrem wichtig, den Patienten in Remissionen zu bekommen. Wenn er nicht in Remissionen ist, brauche ich auch keine Remissionserhaltung zu machen. Es gibt sehr gute publizierte Daten, die illustrieren, dass Patienten, die nicht gut in Remissionen kommen, später ein schlechteres, hartes Outcome haben. Das separieren wir in der klinischen Routine ganz klar, den Endpunkt der Remissionsinduktion festzulegen, die dann getrennt von der Erhaltungstherapie betrachtet wird. Das absolute Ziel ist die Induktion einer stabilen Remission und Krankheitsaktivität am Anfang, weil sich das sonst ganz klar in einen bleibenden Organschaden übersetzt.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Professor Haubitz hat sich auch gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg):** Ich möchte noch auf die chronische Schädigung eingehen. Wenn Sie über die Induktion keine Remission erreichen, dann haben Sie einen chronischen Organschaden zu erwarten, der nicht mehr rückgängig zu machen ist. An der Niere heißt das, wenn Sie erst einmal 80 Prozent der Nierenfunktion verloren haben, ist im späteren Verlauf die

Dialysepflichtigkeit zu erwarten. Für die Lungenfunktion ist das so ähnlich. Wenn die Fibrose erst einmal eingetreten ist, weil keine Remission erreicht werden konnte, dann ist das ein großes Problem. So hängen die Organschäden und die chronische nicht wiederbringbare Schädigung und damit auch die Lebensqualität des Patienten an der Induktion.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben eingangs ausgeführt, dass insbesondere in der Induktion zunächst das Erreichen der Remission das vorrangige Therapieziel ist. Mir erschließt sich in diesem Zusammenhang nicht ganz, warum Sie uns für den Gesundheitszustand und den SF-36 nur Analysen zur Verschlechterung vorgelegt haben. Da stellt sich mir die Frage, ob da nicht auch oder anstatt eher Analysen zur Verbesserung betrachtet werden sollten.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Danke schön. Wer übernimmt das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Gladbach.

**Herr Dr. Gladbach (Fresenius):** Zunächst einmal, wie die Studie aufgesetzt war: Die Studie war per se als eine Nichtunterlegenheitsstudie aufgesetzt. Trotz dieses Designs sehen wir Vorteile, auch statistische Vorteile zugunsten von Avacopan, die sich, wie Sie ansprechen, zum Teil in der Lebensqualität widerspiegeln, aber auch in der Morbidität und der Sicherheit, wenn es um diese Therapie geht, wo wir Vorteile zugunsten der Avacopan-Therapie durch die Bank weg sehen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Frau Preukschat, ist die Frage beantwortet?

**Frau Preukschat:** Meine eigentliche Frage, warum nicht auch die Betrachtung der Verbesserung, gerade wenn man an die Induktionsphase denkt, über die wir jetzt vorrangig diskutiert haben, wichtig sein sollte, hat sich für mich noch nicht erschlossen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Noch eine Ergänzung, Herr Gladbach?

**Herr Dr. Gladbach (Fresenius):** Dann gehen wir einen Schritt zur Seite vom Studiendesign bis hin zum Krankheitsbild. Im Endeffekt schauen wir uns eine chronische Erkrankung an. Es ist eine chronische Erkrankung, wo sich das Krankheitsbild – – Auch wenn man den Status der Remission erreicht hat, schwelt die Erkrankung möglicherweise subklinisch wieder, sodass man sich hier im Prinzip den Parameter zur Verschlechterung der Erkrankung anschaut. Da fällt auch der Aspekt der Lebensqualität hinein. Da zeigen wir dann, wenn es darum geht, sich den Aspekt der Verschlechterung der Lebensqualität anzuschauen, dass sich die unter Avacopan weniger dramatisch verschlechtert, also zugunsten von Avacopan, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Frau Preukschat?

**Frau Preukschat:** Ja, ich würde darauf gern ein letztes Mal replizieren, dass ich das absolut nachvollziehen kann, wenn wir an den Langzeitverlauf denken und an diese Daten zu Woche 52, aber dass ich weiterhin nicht nachvollziehen kann, warum man jetzt bis Woche 26 – und das ist der Zeitpunkt, den der Hersteller maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, wir stimmen überein, dass Woche 52 nicht geeignet ist – und dann, dass man bis Woche 26, also in der Induktionsphase, sich nicht auch oder nur die Verbesserung vorrangig anschaut, ist für mich nicht nachvollziehbar. – Das einfach noch als Statement meinerseits.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Frau Professor Haubitz, wollten Sie dazu auch etwas sagen?

**Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg):** Ja, ich wollte nur sagen, wir sehen in der Niere eine Verbesserung. Unabhängig von dem, was jetzt primärer Endpunkt oder etwas ist, muss man als Kliniker sagen, dass wenn

jemand, der mit seiner Niere so schlecht ist, dass er praktisch vor der Dialyse steht, mit Avacopan 16 Milliliter GFR gewinnt und die anderen das nicht tun und das signifikant different ist – ich weiß, es ist Woche 52 –, das sieht man aber schon vorher. Wenn die Proteinurie, die bei uns in vielen Studien zeigt, die Niere ist besser ohne Eiweißausscheidung, auch langfristig schneller heruntergeht, sich das früher normalisiert, dann ist das auch eine Verbesserung. Wenn man nach der Verbesserung schaut, kann man das zumindest für mein Fach vorher schon sehen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank für die Ergänzung. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Wir hatten auch eine Frage zur Lebensqualität, aber die hat sich jetzt erübrigt. Sie hatten auch signifikante positive Effekte bei der Hospitalisierung und der Sicherheit. Noch eine Frage an den Hersteller: Wie haben Sie Hospitalisierung definiert oder operationalisiert? Gibt es da vielleicht Überschneidungen mit der Sicherheit? Vielleicht können Sie uns dazu kurz etwas sagen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Wer übernimmt das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Rost, bitte. Sie sind noch stummgeschaltet.

**Frau Rost (Fresenius):** Bitte entschuldigen Sie. Ich habe zwei Knöpfe und wähle offensichtlich den falschen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Jetzt hören wir Sie sehr gut.

**Frau Rost (Fresenius):** Die Hospitalisierung wurde im Rahmen der unerwünschten Ereigniserhebung definiert. Da wurde immer der Beginn der ersten Hospitalisierung erhoben, und das wurde dann de facto für die Hospitalisierungszahlen berechnet. Beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Frau Teupen, beantwortet das die Frage?

**Frau Teupen:** Zum Teil. Die Frage ist, ist das bei den UE auch mit ergänzt? Überschneiden sich diese Änderungen?

**Frau Rost (Fresenius):** Nein, das überschneidet sich nicht. Für alle definitiv nicht. Es ist so: Wenn Sie eine Hospitalisierung dokumentieren, machen Sie es im Rahmen der UE-Bewertung immer im Rahmen eines schwerwiegenden UE, weil das eine Definition für ein SAI ist. Das heißt, eine Hospitalisierung geht mit einem UE einher, aber diese Verbindung ist für die schwerwiegenden UE vorhanden, aber für alle UE ist definitiv kein Zusammenhang da.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Vielen Dank.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Gibt es weitere Fragen? – Frau Preukschat.

**Frau Preukschat:** Wenn wir noch Zeit haben, möchte ich diese doch nutzen, um noch eine Frage an die Kliniker zu stellen, die mich umtreibt. Wir haben gelesen, was in der Fachinformation und auch in der S3-Leitlinie zur Behandlungsdauer mit Avacopan steht. Trotzdem an Sie die Frage: Wie lange behandeln Sie derzeit mit Avacopan? Wenn Sie die Behandlung abbrechen, geben Sie dann auch eine Erhaltungstherapie und wenn ja, welche?

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Wer möchte antworten? – Herr Professor Schreiber.

**Herr Prof. Dr. Schreiber (Charité):** Die Frage war als erstes die Dauer der Avacopan-Therapie. Wir halten uns da ein wenig an die Studiendaten und geben das für ein Jahr, wenn es nicht einen Grund gibt, das vorher abzusetzen. Das Intervall ist relativ fix dosiert.

Zur zweiten Frage, der Erhaltungstherapie: Ja, wir führen bei jedem Patienten eine Erhaltungstherapie basierend auf Rituximab durch – die Studienlage ist sehr überzeugend –, wenn es nicht Gründe gibt, es nicht zu geben, wie zum Beispiel zu Covid-Zeiten Impfplanung oder Ähnliches, wo man gegebenenfalls einmal auf andere Therapeutika umstellt. Aber

grundsätzlich ist Rituximab das Mittel der Wahl bei der Erhaltungstherapie, und diese wird für üblicherweise zwei bis vier Jahre durchgeführt, je nach patientenindividuellen Charakteristika. Es gibt auch Patienten, die nach zwei Jahren klinisch so stabil in Remission erscheinen und nach dem, was man weiß, ein relativ geringes Rezidivrisiko bergen, sodass man das auch nach zwei Jahren beendet.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Professor Aßmann. Sie hatten sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Aßmann (RUB-Universitätsklinikum Minden):** Ja, tatsächlich möchte ich das auch so sehen. Die Avacopan-Therapie ist für ein Jahr vorgesehen. Tatsächlich haben wir das Gefühl, dass es den Trend bei gewissen Patienten gibt, die schon viele Monate steroidfrei sind und wir nach sechs Monaten sehen, dass wir wirklich eine sehr nachhaltige Induktion erreicht haben, dass es gegebenenfalls auch den Trend gibt, so ein Medikament etwas früher abzusetzen. Aber bisher trauen wir uns nicht so richtig, weil wir vor dem Hintergrund dieser Langzeiterkrankung, der gegebenenfalls schwelenden Erkrankung und früher der Historie, dass wir über viele Jahre Cortison gegeben haben, in den allermeisten Fällen die Mindestbehandlung mit Avacopan für zwölf Monate vorsehen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Ist die Frage beantwortet, Frau Preukschat?

**Frau Preukschat:** Ja, danke.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Frau Schütt, bitte.

**Frau Dr. Schütt:** Habe ich das jetzt korrekt verstanden, dass die Patienten im Normalfall zwölf Monate lang Avacopan bekommen und das dann abgesetzt wird? Haben Sie Daten, wie bei den Patienten der weitere Verlauf der Erkrankung nach einem Jahr Avacopan ist und dann absetzen? Also wie verläuft die Erkrankung danach? Wie sieht es mit dem Einsatz der Glucocorticoide dann aus? Im Moment erscheint es so, als ob die Patienten, ich sage einmal, ein Jahr oder ein halbes Jahr mit der Avacopan-Therapie überbrücken und dann unter Umständen wieder in ein, wie soll ich sagen, Glucocorticoid-Schema hineinkommen, sodass der Nutzen von Avacopan im Glucocorticoidsparen im Fazit liegt? Könnten Sie das für mich noch einmal genauer darstellen?

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Herr Professor Schreiber.

**Herr Prof. Dr. Schreiber (Charité):** Das habe ich vielleicht falsch formuliert oder es ist falsch rübergekommen. Die Patienten, die Avacopan-basierend Induktionstherapie erhalten oder erfahren haben, also in Kombination Rituximab-Avacopan für ein Jahr, erhalten dann Rituximab als Erhaltungstherapie und sind komplett steroidfrei. Es wird nach Absetzen des Avacopan nicht wieder Steroid benutzt, sondern die Erkrankung ist dann, davon gehen wir aus, in stabiler Remission, und es ist alleinig eine Rituximab-basierende Erhaltungstherapie nötig. Ich hoffe, das adressiert die Frage.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Haubitz, haben Sie noch eine Ergänzung?

**Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg):** Ja, vielleicht um das noch klarer zu machen: In der vorliegenden Frage ging es zum Teil auch darum. Wenn ich nach sechs Monaten Avacopan wegen irgendeiner Ursache oder weil der Patient es nicht will absetze, fange ich nicht wieder mit Cortison an, das ist ganz klar zu sehen. Es ist nicht die Pause, die man hat, um dann wieder in das alte Steroidschema zu kommen, sondern man ist steroidfrei und bleibt es auch.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Schütt, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Schütt:** Ich habe noch eine Folgefrage: Haben Sie Daten dazu, dass die Patienten dann steroidfrei bleiben? Im Moment ist aus meiner Erinnerung da nichts vorliegend. Im Vergleich zu den Patienten, die zwar jetzt nicht der zVT entsprechen, die mit Cyclophosphamid

behandelt wurden und dann in der Erhaltungsphase ein etwas anderes Regime als RTX bekommen haben, sehen wir auch keine Vorteile. Könnten Sie das bitte noch einmal erläutern?

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Frau Professor Haubitz.

**Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg):** Ich kann sagen, ich kann da keine Daten liefern. So viele Patienten, das ist nicht studienmäßig design, kann ich Ihnen da nicht geben. Aber ich habe das mit dem Cyclophosphamid nicht verstanden. Ich bin sowieso der Meinung, dass Cyclophosphamid leitliniengerecht noch therapiert ist und dazu gehört. Die Praxis ist auch so, dass wir durchaus noch Cyclophosphamid geben. Es ist nicht so, dass nur Rituximab genommen wird. Wenn Sie sich die Leitlinien ansehen, ist das überall noch erwähnt, und die Leitlinie ist neu, 2025. Aber was Sie am Schluss mit dem Cortison gesagt haben, das habe ich nicht ganz verstanden. Mir geht es darum, Avacopan heißt kein Cortison. Wie das weitergeht, muss die Zukunft zeigen. Das wissen wir nicht. Es würde uns auch sehr interessieren, was nach dem ersten Jahr ist.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Herr Professor Aßmann.

**Herr Prof. Dr. Aßmann (RUB-Universitätsklinikum Minden):** Tatsächlich warten wir auf die Daten. Es gibt bei internationalen Kongressen im EULAR erste Daten, was nach den zwölf Monaten passiert, und die sind sehr vielversprechend, auch wenn das prospektiv-monozentrische Studien sind. Herr Schreiber und ich machen auch eine prospektive Studie, die viele Fälle dazu sammelt. Wenn Sie mich als Kliniker mit den Erfahrungen fragen, ist es eindeutig so, dass wir nach Avacopan die dringliche, sagen wir einmal, Hypothese verfolgen, dass wir im Jahr 2, 3 und 4 nachhaltiger glucocorticoidfrei bleiben werden können, als hätten wir Avacopan nicht gegeben. Die bisherigen Daten, die Untersuchungen und die klinischen Erfahrungen deuten darauf hin. Mehr kann man jetzt nicht sagen, als auf diese entsprechenden Abstracts dazu verweisen. Aber dazu wird es sicher Vollpublikationen geben. Das ist eine wesentliche Frage für die Zukunft.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Schütt?

**Frau Dr. Schütt:** Herzlichen Dank. Also fasse ich zusammen, es liegen zurzeit nur Daten für maximal ein Jahr vor. Ihre anderen Ausführungen sind theoretischer Art oder Beobachtung, wo wir noch keine Daten vorliegen haben. Das beantwortet erst einmal meine Fragen.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Gladbach, haben Sie eine Ergänzung?

**Herr Dr. Gladbach (Fresenius):** Zum einen: Wir konzentrieren uns auf den Bereich der Remissionsinduktion, also das Erreichen der Remission. Wir zeigen schon in diesen ersten sechs Monaten eine deutliche Einsparung von Glucocorticoiden. Wenn es um die längerfristigen Effekte geht, möchte ich darauf hinweisen, dass es eine kontrollierte Studie gibt, die das derzeit untersucht, mit dem schönen Namen AVACOSTAR, in der man eine Kontrollgruppe hat, wo man Avacopan-behandelte Patienten hat und wo auch längerfristige Effekte mit dem Avacopan abgebildet werden können. – Das als Ergänzung.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Dann stelle ich jetzt meine Frage in Bezug auf den Schweregrad der GPA oder MPA an die Kliniker. Könnten Sie einmal definieren, wie die Schweregrade bei dieser Erkrankung definiert sind und ob die Studienteilnehmer aus Ihrer Sicht eine schwere Erkrankung aufwiesen, konkret? – Frau Haubitz?

**Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg):** Das kann ich gerne. Es gibt eine wichtige Unterscheidung, die „organbedrohend“ oder „nicht organbedrohend“ heißt. Organbedrohend für die Niere heißt, ist der Patient im Verlauf dialysepflichtig oder bleibt er dialysepflichtig. Wenn man sich die Patienten diesbezüglich ansieht, sind diese Patienten schwer erkrankt, hoher Anteil Nierenbeteiligung, auch Beteiligung der Lunge, wobei die Lungenbeteiligung oft lebensbedrohlich ist. Es sind

keine Patienten dabei, die beatmet sind. So war es nicht geplant. Das ist aber in praktisch allen Studien so, weil diese Patienten so individuell zu behandeln sind, dass da keine Einschlüsse für diese Patienten von unserer Seite, die wir auch Studien geplant haben, sind. Von daher waren dies wirklich schwerkranke Patienten.

Vielleicht noch zum GPA und MPA: Die beiden Krankheiten sind äquivalent schwer oder nicht schwer, das ist schwierig zu sagen. Das hängt natürlich am Einzelpatient. Man kann nicht sagen, die GPA-Patienten sind generell schwerer erkrankt, weil zum Beispiel die MPA-Patienten im Durchschnitt eine schlechtere Prognose für die Niere haben. Das ist sehr individuell zu sehen, und die Krankheiten gibt es beide in schwererer und in nicht schwererer Form.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Professor Aßmann.

**Herr Prof. Dr. Aßmann (RUB-Universitätsklinikum Minden):** Zum allgemeinen Verständnis, deshalb sind wir heute auch zwei Nephrologen und ein Rheumatologe: 50 Prozent aller Patienten haben eine Nierenbeteiligung bei der GPA, bis zu 80 Prozent haben eine Nierenbeteiligung bei der MPA, und das ist immer eine schwere Manifestation. Wenn Sie dann noch die Items der Lungenbeteiligung und der Nervenbeteiligung dazu nehmen, hatten nach meinen Subgruppenanalysen, die mir vorlagen, alle Patienten eine definitive Indikation für eine intensivere Induktionstherapie in der ADVOCATE-Studie.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Preukschat, Sie haben auch noch eine Frage?

**Frau Preukschat:** Das hat sich erledigt.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Gibt es sonst noch Fragen an die Kliniker, an den pharmazeutischen Unternehmer? – Wenn das nicht der Fall ist, gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht zusammenzufassen.

**Herr Dr. Hardt (Fresenius):** Vielen Dank. Dann bedanke ich mich bei allen für die Diskussion und möchte noch einige wichtige Punkte aus unserer Sicht zusammenfassen: Die GPA und MPA sind schwerwiegende Erkrankungen mit einem therapeutischen Bedarf nach wirksamen Therapien zur Remissionsinduktion und Erhaltung bei gleichzeitiger Vermeidung von Glucocorticoiden, bei Verbesserung der Lebensqualität und verbesserter Sicherheit. All das bietet Avacopan. Für die Teilfragestellung der Remissionsinduktion liegen bewertbare Daten vor, die aus unserer Sicht alle formalen Anforderungen erfüllen. Aus den signifikanten und relevanten Vorteilen in der Morbidität, der Lebensqualität und der Sicherheit ist ein geringer Zusatznutzen für Avacopan in der Remissionsinduktion anzuerkennen. – Damit bedanke ich mich.

**Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Hardt, für die Zusammenfassung. Vielen Dank auch von meiner Seite an die Kliniker und an alle Teilnehmer. Ich wünsche Ihnen noch einen guten Tag und bleiben Sie sturzfrei.

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2025-B-166z Avacopan**

Stand: August 2025

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Avacopan**

**[Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder Mikroskopische Polyangiitis (MPA)]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Als nicht-medikamentöse kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Plasmapherese in Betracht.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss gemäß § 35a SGB V zur Nutzenbewertung von Avacopan vom 04.08.2022, geändert am 29.09.2022.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avacopan L04AJ05 Tavneos	Anwendungsgebiet laut Zulassung: 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) (siehe Abschnitt 4.2). (Stand: Dezember 2023)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“: schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose. Eine Behandlung von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose mit Cyclophosphamid sollte nur durch Ärzte erfolgen, die über spezielle Erfahrungen zu den Krankheitsbildern und zu Cyclophosphamid verfügen. (Stand: April 2024)
Rituximab L01XC02 MabThera	Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis: MabThera in Kombination mit Glucocorticoiden wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA).  (Stand: August 2023)
Glukokortikoide	
Methyl- prednisolon H02AB04 generisch	<u>Hautkrankheiten</u> Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glukokortikoiden behandelt werden können. Dazu gehören: [...] – Vaskulitiden, z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa  (Stand: Februar 2024)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prednisolon  
H02AB06  
generisch

### Rheumatologie

[...]

– aktive Phasen von Systemvaskulitiden:

- Wegener'sche-Granulomatose: Induktionstherapie (DS: a-b) in Kombination mit Methotrexat (leichtere Verlaufsformen ohne Nierenbeteiligung) oder nach dem Fauci-Schema (schwere Verlaufsformen mit Nieren und/oder Lungenbeteiligung), Remissionserhaltung: (DS: d, ausschleichend) in Kombination mit Immunsuppressiva

### Dermatologie

[...]

– Vaskulitiden: z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS: b bis a)

(Stand: Januar 2024)

Prednison  
H02AB07  
generisch

### Rheumatologie

[...]

– aktive Phasen von Systemvaskulitiden:

- Wegener'sche-Granulomatose: Induktionstherapie (DS: a-b) in Kombination mit Methotrexat (leichtere Verlaufsformen ohne Nierenbeteiligung) oder nach dem Fauci-Schema (schwere Verlaufsformen mit Nieren und/oder Lungenbeteiligung), Remissionserhaltung: (DS: d, ausschleichend) in Kombination mit Immunsuppressiva

### Dermatologie

[...]

– Vaskulitiden: z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa (DS: b bis a)

(Stand: März 2022)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Vorgang: 2025-B-166z (Beratung nach § 35a SGB V)**

**Avacopan**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 16. Juli 2025

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Referenzen .....	32

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-associated vasculitis
ANCA	Antineutrophil cytoplasmic antibody
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprin
CYC	Cyclophosphamid
ECRI	Emergency Care Research Institute
GC	Glucocorticoide
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MMF	Mycophenolat Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RTX	Rituximab
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 20.06.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 295 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 9 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

#### **3.2 Systematische Reviews**

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

### 3.3 Leitlinien

#### DGRH, 2024 [4,5].

*Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie*

Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden; S3-Leitlinie, Version 1.1  
Gültigkeit bis 31.03.2029

#### Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie gilt für alle Erwachsenen mit Verdacht auf eine AAV oder mit diagnostizierter AAV.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität noch nicht geplant.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (02. Juli 2022) via PubMed und in CENTRAL (12. September 2022) via Cochrane Library
- Eine ergänzende Recherche bzw. Nachsuche erfolgte für den Zeitraum 03.07.2022-03.04.2023. Eine weitere Aktualisierungsrecherche zum Termin der Konsensuskonferenz am 15.09.2023 erbrachte keine neuen relevanten RCTs zu den formulierten Fragestellungen

##### LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011
- RCTs: ROB2, Meta-Analysen: AMSTAR 2

##### GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht	↑/↓
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht	↑/↓
O	Empfehlung offen	Kann erwogen/ verzichtet werden	↔

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	≤50% der Stimmberechtigten

## Empfehlungen

### Remissionsinduktion bei GPA/MPA

5.1	Empfehlung	Modifiziert Stand 2023
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Remissionsinduktion bei organ- oder lebensbedrohlicher GPA oder MPA soll eine Kombinationstherapie aus Glucocorticoiden (GC) und Rituximab (RTX) oder GC und Cyclophosphamid (CYC) erfolgen. Bei Patienten mit rezidivierendem Verlauf soll vorzugsweise GC und RTX eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 2	(128-131)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

#### Referenzen zur Empfehlung

128. Stone JH MP, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(2):221-32.
129. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369(5):417-27.
130. de Groot K HL, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in Antineutrophil cytoplasmic-antibody-associated vasculitis. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-80.
131. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD003232.

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Empfehlung wurde im Vergleich zur S1-LL aus 2017 (132) dahingehend angepasst, dass RTX aufgrund der mittlerweile langjährigen therapeutischen Erfahrung bei GPA/MPA nunmehr präferenziell bei rezidivierendem Verlauf eingesetzt werden soll. Ansonsten bleibt die Empfehlung unverändert, nämlich bei organ- und lebensbedrohlicher GPA oder MPA CYC (Cyclophosphamid) oder RTX in Kombination mit GC anzuwenden, da sich die Datenlage gegenüber 2017 unverändert darstellt: Im Rahmen eines doppelblinden/double-dummy RCT (RAVE) wurde die Nicht-Unterlegenheit von RTX gegenüber CYC bei Patienten mit schwerer, aktiver GPA und MPA bezüglich des Endpunktes Remission nach 6 Monaten (inklusive Glucocorticoidfreiheit) gezeigt (128). Anzumerken ist, dass in der RAVE-Studie Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung ausgeschlossen waren (mittlere GFR 54ml/min. vs. 69ml/min in der CYC-Gruppe). Eine Subgruppenanalyse wies zudem eine Überlegenheit für RTX für die Patientengruppe der rezidivierenden Patienten nach, so dass RTX in dieser Situation bevorzugt einzusetzen ist. So war der Anteil an Rezidiven bei Patienten in kompletter Remission nach Remissionsinduktion mit RTX im Vergleich zu CYC nach 6 und 12 Monaten signifikant niedriger; dieser Effekt war nach 18 Monaten nicht mehr signifikant, wobei weiterhin ein Trend zugunsten von RTX zu verzeichnen war und im RTX-Arm keine remissionserhaltende Therapie durchgeführt wurde, wohingegen im CYC-Arm eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin für 12-15 Monate erfolgte (129).

#### Abwägung des Einsatzes von CYC vs. RTX -unter Berücksichtigung der potentiellen Nebenwirkungen und Toxizität

Es gibt zurzeit keine Evidenz aus RCTs, aus der eine Präferenz für eine der Substanzen bei neu diagnostizierten Patienten abgeleitet werden kann (131). Auswertungen von Lebensqualitätsdaten der RAVE-Studie zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen RTX und CYC (128).

#### -unter Berücksichtigung besonderer Organbeteiligungen

Bis dato existiert keine qualitativ hochwertige Evidenz zum Einsatz von RTX (ohne Kombination mit CYC) zur Remissionsinduktion bei Patienten, die einen Kreatininwert > 4 mg/dl (=350 µmol/l) aufweisen(128, 129) (150). Bei schwerer renaler Beteiligung wurde daher bisher CYC oft der Vorzug gegenüber RTX

gegeben, wobei auch in Bezug auf CYC die Datenlage eingeschränkt ist: so wurden zwar in der MEPEX-Studie ausschließlich Patienten mit schwerer renaler Beteiligung (Krea > 500 µmol/l) untersucht, aber es gab keinen Kontrollarm ohne CYC (151); in der CYCLOPS-Studie betrug der mittlere Kreatininwert 225±128 µmol/l im iv. CYCArm und 222±120 µmol/l im oralen CYC-Arm (130). In die PEXIVAS-Studie wurden Patienten mit Kreatininwerten zwischen 206-503 µmol/l eingeschlossen und erhielten als remissionsinduzierende Therapie RTX oder CYC (152); in dieser Studie gab es keine Hinweise darauf, dass die Remissionsraten unter RTX und CYC unterschiedlich waren, wenngleich die Studie nicht gepowert war, um eine formale Nicht-Unterlegenheit von RTX nachzuweisen und deutlich mehr Patienten mit CYC als mit RTX behandelt wurden. Gleiches gilt für die ADVOCATE-Studie (Einschluss von Patienten bis zu einer GFR von minimal 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (153).

#### Kombinationstherapie CYC+RTX

Zudem wurden auch Kombinationsprotokolle aus RTX + CYC zur Remissionsinduktion bei organbedrohender Erkrankung, insbesondere bei Patienten mit schwerer renaler Beteiligung untersucht. Die bisher einzige RCT (RITUXVAS) ergab, dass bei neu diagnostizierten GPA-/MPA-Patienten mit schwerer renaler Beteiligung (GFR im Median: 20 [5-44] ml/min/1,73m<sup>2</sup> in der RTX-Gruppe, 12 [3-33] ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in der CYC-Gruppe) eine Kombination aus 2 CYC-Infusionen in Kombination mit 4 Gaben RTX 375 mg/m<sup>2</sup> einer Remissionsinduktion mit 6 CYC-Infusionen nicht unterlegen war (154). Durch den Einsatz von RTX konnte damit eine Dosisreduktion bzw. -einsparung von CYC erreicht werden. Unkontrollierte, retrospektive Studien (ohne Kontrollgruppe oder verglichen mit historischen Studienpopulationen) suggerieren eine hohe Effektivität von RTX/CYC-Kombinationen in Bezug auf Remissionsraten und mögliche GC-Einsparung (104, 155-157). Andere retrospektive Studien weisen auf erhöhte Raten an Neutropenien oder Infektionen für die Kombinationstherapie von RTX und CYC hin (141, 158), so dass zusammenfassend eine primäre Kombinationstherapie aus RTX plus CYC zurzeit nicht empfohlen werden kann. In Einzelfällen kann nach der RITUXVAS-Studie (154) bei Patienten mit schwerer Nierenbeteiligung eine Kombination aus 2 CYC-Infusionen mit 4 RTX-Infusionen à 375 mg/m<sup>2</sup> eine Option darstellen

#### Alternativen zu CYC und RTX: Mycophenolat Mofetil als Mittel der Reserve

MMF (Mycophenolat Mofetil) kann als Alternative zu CYC oder RTX angewendet werden, wenn Kontraindikationen für oder Nebenwirkungen unter diesen beiden Substanzen bestehen. Auf eine konsequente Remissionserhaltung unter regelmäßigen Verlaufskontrollen ist insbesondere bei PR3-ANCA positiven Patienten aus folgenden Gründen zu achten:

Die offene randomisiert-kontrollierte MYCYC-Studie ergab keinen signifikanten Unterschied in den Remissionsraten von neu diagnostizierten GPA-/MPA-Patienten (n=140) mit einer GFR > 15 ml/min, die MMF 2-3g/Tag oder i.v. CYC jeweils in Kombination mit GC zur Remissionsinduktion erhielten und nach Eintritt in die Remission nach 3-6 Monaten auf AZA (Azathioprin) umgestellt wurden (Remissionsrate nach 6 Monaten: MMF 47 (67%) vs. CYC 43 (61%), Nicht-Unterlegenheit von MMF gegenüber CYC nachgewiesen) (165). Allerdings wies die MMF-Gruppe nach 18 Monaten eine höhere Rezidivrate (n=23, 33%) gegenüber CYC auf (n=13, 19%). Die Rezidive in der MMF-Gruppe waren zu einem großen Teil bei PR3-ANCA positiven Patienten aufgetreten: Unter der MPO-ANCA-positiven Patienten waren die Rezidive im CYC- und MMF-Arm relativ gleich verteilt (12% bzw. 15%), während bei den PR3-ANCA-positiven Patienten 24% im CYC- und 48% im MMF-Arm rezidierten.

Zwei weitere kleine RCTs aus China (Hu N et al. 2008, 35 GPA-/MPA-Patienten, neu diagnostiziert; Han F et al. 2011; 41 MPA-Patienten) (166, 167) zeigten eine signifikant höhere Remissionsrate für MMF im Vergleich zu i.v. CYC bzw. keinen signifikanten Unterschied in der Remissionsrate nach jeweils 6 Monaten; hingegen ergab eine niederländische Studie an 84 rezidierten GPA-/MPA-Patienten, die initial MMF oder orales CYC jeweils mit einer anschließenden remissionserhaltenden Therapie mit AZA erhielten, eine numerisch höhere Remissionsrate in der CYC-Gruppe nach 6 Monaten im Vergleich zu MMF (81% vs. 66%); das rezidivfreie Überleben war in der CYC-Gruppe nach 2 und 4 Jahren jeweils numerisch höher als in der MMF-Gruppe (168).

Verschiedene Meta-Analysen und ein Cochrane Review kamen je nach Berücksichtigung verschiedener Endpunkte zu gering unterschiedlichen Ergebnissen:

Eine Meta-Analyse dieser 4 genannten Studien kam zu dem Ergebnis, dass hinsichtlich der Remissionsinduktionsraten kein signifikanter Unterschied besteht, aber hinsichtlich der Rezidivraten ein nicht signifikanter Vorteil für CYC vorliegt und PR3-ANCA-positive Patienten weniger gut auf MMF im Vergleich zu CYC ansprechen (169). Eine weitere Meta-Analyse, die sowohl RCTs als auch nicht-kontrollierte Studien zur Remissionsinduktion und -erhaltung einschloss, wies auf signifikant höhere anhaltende Remissionsraten bei Patienten unter MMF und mit Nierenbeteiligung (im Vergleich zu Patienten ohne Nierenbeteiligung) hin (170).

Ein Cochrane Review (131) fand unter Einschluss der MYCYC-Studie sowie der von Han F et al. (2011) und Hu N et al. (2008) einen gering signifikanten Vorteil von MMF gegenüber CYC in der Remissionsrate nach 6 Monaten (RR 1,17 (95% CI 1,01-1,35)).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass (1) eine Remissionsinduktion mit MMF bisher nur an einem begrenzten GPA/MPA-Patientenkollektiv untersucht wurde und (2) mit höheren Rezidivraten im Vergleich zu CYC (und bei Anwendung von Azathioprin als jeweils remissionserhaltendes Medikament) insbesondere bei PR3-ANCA positiven Patienten assoziiert ist, sowie (3) RCTs, welche die Effektivität von RTX vs. MMF zur Remissionsinduktion untersuchen, nicht vorliegen, weshalb die Leitliniengruppe die Empfehlung trifft, MMF als Mittel der Reserve anzuwenden.

5.2	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
<b>Empfehlungsgrad B für MTX und RTX O für MMF</b>	Für die Remissionsinduktion bei nicht-organbedrohender GPA/MPA sollte eine Kombination aus GC und MTX oder GC und RTX angewendet werden. Als Alternative kann MMF eingesetzt werden.	
Evidenzgrad MTX: Level 2 (für GPA) MMF: Level 2 RTX: Level 3	(128, 153, 171-174)	
	Konsensstärke: mehrheitliche Zustimmung (61,5% Konsens, Zustimmung 16/26, Enthaltungen 10/26, Gegenstimmen 0/26)	

#### Referenzen zur Empfehlung

128. Stone JH MP, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(2):221-32.
158. Zonozi R, Wallace ZS, Laliberte K, Huizenga NR, Rosenthal JM, Rhee EP, et al. Incidence, Clinical Features, and Outcomes of Late-Onset Neutropenia From Rituximab for Autoimmune Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(2):347-54.
171. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2461-9.
172. Fauschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Høglund P, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3472-7.
173. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(21):2178-87.
174. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1243-9.

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Für GPA und MPA-Patienten mit nicht-organbedrohender (und nicht-lebensbedrohender) Erkrankung wird zur Remissionsinduktion unverändert zur S1-LL aus 2017 MTX auf der Basis der offenen randomisiert-kontrollierten NORAM-Studie (171) empfohlen.

Neu aufgenommen wurden die Empfehlungen für MMF sowie für RTX als Alternative zu MTX. Für RTX und MMF liegen zwar keine vergleichenden RCTs mit anderen Immunsuppressiva in Bezug auf die nicht-organbedrohende GPA/MPA vor. Allerdings wurden seit der letzten Leitlinienpublikation aus 2017 mehrere RCTs durchgeführt, die neben Patienten, die organbedrohend erkrankt waren, auch Patienten ohne organbedrohende Manifestationen einschlossen (128, 153, 165, 173-175), so dass die anderen beiden empfohlenen Substanzen [...] als Alternative zu MTX mit aufgenommen wurden, zumal die

Ergebnisse der NORAM-Studie aufgrund methodischer Schwächen schwierig zu interpretieren sind (siehe unten).

[...] Zusammenfassend ist die Datenlage für die Remissionsinduktion der nicht organbedrohenden GPA/MPA weniger gut als für die organbedrohende Erkrankung. Insbesondere für neu diagnostizierte GPA-Patienten ist MTX nach der NORAM-Studie eine Option (Evidenz aus einer RCT), wobei auf eine konsequente Remissionserhaltung geachtet werden sollte. MMF kann eine Alternative sein, wobei dieses bei PR3-ANCA-positiven Patienten mit Vorsicht angewendet werden sollte (hohe Rezidivrate). RTX hat den Vorteil, dass es für die organbedrohende Erkrankung sowohl bei neu diagnostizierten als auch rezidierten Patienten mit guter Evidenz (aus RCTs) angewendet werden kann und eine zügige GCReduktion erlaubt. Eine RCT für RTX in Bezug auf die Patientenpopulation mit ausschließlich nicht-organbedrohender Erkrankung liegt aber nicht vor; negative Sicherheitssignale gibt es bisher aus den Langzeit-Follow-up-Studien nicht. Aus den genannten Gründen empfiehlt die Leitlinienkommission für Remissionsinduktion bei nicht organ-bedrohend erkrankten Patienten neben MTX RTX als gleichwertige Option. 35

Formal besteht Evidenz für die Anwendung von CYC bei nicht-organbedrohender Erkrankung (NORAM-Studie); aufgrund der potentiellen Toxizität, des Nebenwirkungspotentials und den vorliegenden Alternativen sieht die Leitlinienkommission eine Anwendung von CYC bei nicht organbedrohender Erkrankung nicht als Standard an.

5.3	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
<p>Empfehlungsgrad <b>A für „Standarddosis vs. dosisreduziert“, 0 für 0,5mg/kg KG Initialdosis</b></p>	<p>Zur Remissionsinduktion bei organbedrohender GPA/MPA soll eine begleitende Glucocorticoidtherapie mit 50-75 mg/Tag Predniso(lo)n-äquivalent (je nach Körpergewicht) begonnen werden. Die GC-Therapie soll schrittweise reduziert und nach 15-16 Wochen auf 5-7,5 mg/Tag Predniso(lo)näquivalent reduziert werden (siehe Tabelle 13).</p> <p>Bei schwerer organbedrohender GPA/MPA mit RPGN und/oder alveolärer Hämorrhagie kann initial eine i.v. Methyprednisolon (MP)-Pulstherapie, erwogen werden, an die sich eine orale GC-Therapie mit schrittweiser Dosisreduktion anschließt (siehe Tabelle 13).</p> <p>Bei nicht-organbedrohender GPA/MPA kann bei Remissionsinduktion mit RTX eine niedrigere initiale GC-Dosis mit 0,5 mg Prednisolonäquivalent/kg/Tag erwogen werden.</p>	
<p>Evidenzgrad Level 1 für „standard- vs. reduced-dose“ GC Level 2 für 0,5 mg/ kg KG Initialdosis</p>	(152, 173, 176)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

#### Referenzen

152. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31.
173. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(21):2178-87.
176. Xiao Y, Guyatt G, Zeng L, Rwigyema D, P AM, Ac Siemieniuk R, et al. Comparative efficacy and safety of alternative glucocorticoids regimens in patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review. *BMJ Open.* 2022;12(2):e050507.

#### Hintergrund

Zusammenfassend kann bei neu diagnostizierten und rezidierten Patienten mit nichtorganbedrohender Erkrankung, die RTX zur Remissionsinduktion erhalten, eine initiale GCDosis von 0,5 mg/kg/Tag erwogen

werden. In der NORAM-Studie mit Einsatz von MTX zur Remissionsinduktion bei nicht-organbedrohender GPA erfolgte eine im Vergleich zum PEXIVAS oder LoVAS-Protokoll langsamere Reduktion der GC-Dosis von initial 1 mg/kg auf 15 mg/Tag zu Monat 3). Da keine Daten zu einer schnelleren GC-Reduktion unter Therapie mit MTX vorliegen, sollte bei MTX-Induktionstherapie bei nicht-organbedrohender GPA eine langsamere GC-Reduktion (entsprechend der NORAM-Studie) erfolgen als bei Induktionstherapie mit RTX. Sondersituation schwere organbedrohende RPGN oder schwere alveoläre Hämorrhagie

Bei schwerer organbedrohender Erkrankung, insbesondere bei RPGN oder schwerer alveolärer Hämorrhagie (AH), kann eine initiale hochdosierte intravenöse Methylprednisolon (MP)-Pulstherapie erwogen werden, wenngleich hierzu keine Evidenz aus RCTs vorliegt. In der PEXIVAS-Studie erhielten beide GC-Arme (Standard-dosis und reduzierte GC-Dosis) eine MP Pulstherapie (ohne Dosisunterschied), so dass daraus weder ein Vor- noch ein Nachteil abgeleitet werden kann (152). Bei der Anwendung einer hochdosierten GC-Pulstherapie sollte immer das erhöhte Infektrisiko abgewogen werden. So zeigte eine Langzeitauswertung verschiedener EUVAS-Studien an 535 Patienten, dass die Haupttodesursache im ersten Jahr Infektionen (48%) war, während bei 19% der verstorbenen Patienten eine aktive Vaskulitis die Todesursache war (177). Daten aus Beobachtungsstudien weisen ebenfalls auf ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Anwendung initial höherer GC-Dosierungen hin, ohne dass höhere Remissionsraten zu erzielen waren (178, 179).

5.4	Empfehlung	Neu Stand (2023)
<b>Empfehlungsgrad 0</b>	<b>Der Einsatz von Avacopan kann zusätzlich zu einer Remissionsinduktion mit CYC oder RTX erwogen werden, um die kumulative GC-Dosis zu reduzieren.</b>	
<b>Evidenzgrad Level 2</b>	<b>(153, 180)</b>	
	<b>Konsensstärke: Konsens (84,6%, Zustimmung 22/26, Enthaltungen 4/26, Gegenstimmen 0/26)</b>	

#### Referenzen zur Empfehlung

153. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, Group AS. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609.

180. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023;8(4):860-70.

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Diese Empfehlung ist neu und basiert auf Daten aus der doppelblinden, double-dummy randomisiert-kontrollierten ADVOCATE-Studie (153), in die 331 GPA-/MPA-Patienten eingeschlossen wurden, eine remissionsinduzierende Therapie mit CYC oder RTX erhielten und auf Avacopan 2x30 mg/Tag für 52 Wochen oder auf ein GC-Reduktionsschema (beginnend mit max. 60 mg/Tag Prednisonäquivalent und nachfolgender Reduktion bis zur Beendigung der GC nach 21 Wochen) randomisiert wurden..

Die Leitlinienkommission empfiehlt auf der Basis der Studienlage, in der Regel mit einer GCDosis von bis zu 20 mg/Tag Prednisonäquivalent in Kombination mit Avacopan zu beginnen und in einem Zeitraum von höchstens 20 Wochen wenn möglich auszuschleichen. Zur Prämedikation von RTX und CYC oder bei klinischer Verschlechterung ist eine additive Verabreichung von Prednison/Prednisolon analog zur ADVOCATE-Studie sinnvoll. Limitationen der ADVOCATE-Studie ergeben sich außerdem aus der kurzen Studiendauer (Anwendung von Avacopan über 52 Wochen) und den bisher fehlenden Nachbeobachtungsdaten aus der Studie. Die Anwendung von Avacopan ist daher vorläufig auf maximal 12 Monate zu begrenzen. Ob Avacopan auch als remissionserhaltendes Medikament (additiv oder allein) effektiv ist, lässt sich aufgrund der bisher vorliegenden Subgruppenanalysen der verschiedenen Therapiearme mit kleinen Patientenzahlen und inkohärenten Ergebnissen der ADVOCATE-Studie nicht sicher ableiten.

5.5	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine additive Plasmaaustauschbehandlung (PLEX) in Kombination mit GC und CYC oder RTX kann für ausgewählte GPA-/MPA-Patienten mit einer aktiven Nierenbeteiligung und einem Kreatininwert von >300 µmol/l (3,4 mg/dl) erwogen werden. Eine additive PLEX-Behandlung zur Therapie der alveolären Hämorrhagie sollte nicht standardmäßig erfolgen.	
Evidenzgrad Level 1	(131, 152, 182)	
	Konsensstärke: Konsens (88,5%, Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

#### Referenzen

131. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1:CD003232

152. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2020;382(7):622-31.

182. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022;376:e064604.

#### Darlegung der Evidenzgrundlage

Diese Empfehlung zur PLEX wurde im Vergleich zu 2017 aufgrund einer zwischenzeitlich publizierten doppelblinden, double-dummy RCT (PEXIVAS) (152), eines Cochrane Review (131) und einer neuen Meta-Analyse (182) (abgeschwächt (von „soll erwogen werden“ auf „kann bei ausgewählten Patienten erwogen werden“), wobei nunmehr eine additive PLEX bereits bei einer Nierenbeteiligung mit aktiver Glomerulonephritis ab einem Kreatininwert von > 300 µmol/l erwogen werden kann, während nach der alten Empfehlung aus 2017 die additive PLEX erst ab einem Kreatininwert von > 500 µmol/l (5,4 mg/dl) in Erwägung gezogen werden sollte. Auf der Basis der neuen Datenlage gibt es keine Evidenz aus RCTs für eine Empfehlung einer additiven PLEX bei alveolärer Hämorrhagie. [...]

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die PLEX-Behandlung nach den bisher vorliegenden Daten nur eine kurzzeitige (- 1 Jahr anhaltende -) Risikoreduktion für den Eintritt in die Dialysepflicht bei Patienten mit hohem (>300 µmol/l) oder sehr hohem (>500 µmol/l) Kreatinin zu haben scheint und daher in diesem ausgewählten Patientengut bei bioptisch oder klinisch gesicherter florerer rasch progredienter Glomerulonephritis sinnvoll sein kann. Der Vorteil dieses Effekts muss gegen das erhöhte Risiko für möglicherweise schwere Infektionen abgewogen werden. [...]

Die Leitlinienkommission empfiehlt unter Berücksichtigung der Datenlage bei isolierter AH die standardmäßige additive PLEX-Behandlung nicht. Sofern in Einzelfällen eine PLEX bei AH durchgeführt wird, ist eine regionale Antikoagulation mit Citrat und die Verwendung von FFP als Ersatz in Betracht zu ziehen, um das Blutungsrisiko zu reduzieren.

6.1	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
<b>Empfehlungsgrad</b> <b>A für RTX</b> <b>0 für AZA/MTX</b>	Zur Remissionserhaltung nach einer Remissionsinduktion mit RTX oder CYC soll RTX 500 mg alle 6 Monate i.v. angewendet werden. Azathioprin (AZA) und Methotrexat (MTX) können als bevorzugte Alternative erwogen werden.	
<b>Evidenzgrad</b> Level 2 für RTX vs. AZA Level 2 für AZA vs. MTX	(110, 187-191)	
	<b>Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)</b>	

#### Referenzen zur Empfehlung

110. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1150-6.
187. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80.
188. Jayne D RN, Andrassy K, Bacon P, Cohen Tervaert JW, Dadoniené J et al. A randomised trial of maintenance for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44.
189. Pagnoux C MA, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP et al. . Azathioprine or Methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790-803.
190. Puechal X, Pagnoux C, Perrodeau E, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):690-701.
191. Bellos I, Boletis I, Lionaki S. A Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Maintenance Therapies for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Small-Vessel Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2022;7(5):1074-83.

#### Hintergrund

RTX soll nunmehr als Mittel der ersten Wahl zur Remissionserhaltung bei GPA/MPA eingesetzt werden, was sich aus der Evidenz einer offenen RCT (MAINRITSAN-I-Studie) herleitet, die eine Überlegenheit von RTX (alle 6 Monate i.v.) gegenüber AZA zeigte (110, 187). Eine weitere offene RCT (RITAZAREM) bestätigt die Überlegenheit von RTX (1g i.v. alle 4 Monate) gegenüber AZA bei ausschließlich rezidierten GPA/MPA-Patienten nach einer Induktionstherapie mit RTX (175). [...]

AZA oder MTX sollen eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen für RTX bestehen. Anhand der offenen randomisiert-kontrollierten CYCAZAREM-Studie ist abzuleiten, dass eine konventionelle mittelpotente Immunsuppression mit AZA als remissionserhaltendes Medikament anstatt einer CYC-Therapie (nach einer Remissionsinduktion mit CYC) eingesetzt werden kann (188). Im Rahmen der open-label randomisiert-kontrollierten WEGENT-Studie konnte eine Gleichwertigkeit von AZA und MTX in Bezug auf Remissionserhaltung und Verträglichkeit nach Remissionsinduktion mit CYC nachgewiesen werden (189, 190). AZA und MTX dienen daher in der Prä-Biologika-Ära als Standardmedikamente in der Remissionserhaltung, sollten nun aber aufgrund der eindeutigen Überlegenheit und mittlerweile vorliegenden Langzeitdaten für RTX (192) nur noch in zweiter Linie eingesetzt werden. Eine direkte Vergleichsstudie von RTX und MTX zur Remissionserhaltung liegt nicht vor, eine Netzwerk-Meta-Analyse kommt aber zu dem Schluss, dass das Rezidivrisiko unter remissionserhaltender Therapie mit RTX niedriger ist als unter MTX, AZA oder MMF (191). RTX ist als kosteneffektiv anzusehen (193), zumal auch RTX-Biosimilars zur Remissionserhaltung eingesetzt werden können

#### Weitere Medikamente als Mittel der Reserve

MMF war in einer offenen RCT (IMPROVE-Studie) (195) AZA hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens unterlegen und ist daher lediglich als Mittel der Reserve bei Kontraindikationen oder Nebenwirkungen von RTX, MTX und AZA anzusehen. Vorläufige Daten aus einer Posthoc-Analyse der IMPROVE-Studie zeigten zudem, dass die Rezidivrate bei MPO-ANCA-positiven Patienten in der AZA- und MMF-Gruppe nicht

signifikant unterschiedlich war, während die PR3-ANCA positiven Patienten eine höhere Rezidivrate unter MMF im Vergleich zu AZA aufwiesen. Bei PR3-ANCA positiven Patienten ist es daher sinnvoll, bei Anwendung einer konventionellen Therapie eher CYC-AZA als MMF einzusetzen; bei MPO-ANCA positiven Patienten scheint MMF im Falle einer Kontraindikation von AZA eine Option mit einer gleich guten Effektivität zu sein.

Leflunomid (LEF) stellt eine weitere Reserveoption zur Remissionserhaltung bei Patienten mit GPA dar. Eine offene RCT verglich die Effektivität von LEF vs. MTX in Bezug auf die Reduktion der Rezidivrate und wurde aufgrund einer höheren Rezidivrate in der MTX-Gruppe vorzeitig terminiert (196); hierzu ist anzumerken, dass die LEF-Dosis mit 30 mg/Tag hoch gewählt wurde, während die MTX-Dosen eher niedrig waren. Meta-Analysen ergaben keine signifikante Überlegenheit von LEF im Vergleich zu AZA oder MTX (191, 197).

Trimethoprim-Sulfomethoxazol (T/S, Cotrimoxazol) ist als obsolet anzusehen, da zwei MetaAnalysen keinen signifikanten Effekt auf die Reduktion der Rezidivrate bei GPA ergaben (131, 198).

Eine add-on Therapie mit Belimumab zusätzlich zu einer konventionellen remissionserhaltenden Strategie mit AZA ist nicht sinnvoll, da die doppelblinde, randomisiertkontrollierte BREVAS-Studie keinen Hinweis darauf ergab, dass die Kombinationstherapie Belimumab/AZA der alleinigen AZA-Therapie überlegen ist (199)

#### Dauer der remissionserhaltenden Therapie

6.2	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad <b>A</b> für RTX und konventionelle Immunsuppressiva <b>0</b> für individ. Verkürzung/Verlängerung	Die Dauer der remissionserhaltenden Therapie soll bei RTX in der Regel mindestens 36 Monate, bei konventionellen Immunsuppressiva in der Regel mindestens 48 Monate betragen. Eine Fortführung oder Verkürzung der remissionserhaltenden Therapie sind individuell zu entscheiden.	
Evidenzgrad Level 2 für RTX Level 2 für AZA	(115, 131, 192, 200-202)	

45

Level 3 für individ. Verkürzung/Verlängerung	
	Konsensstärke: Konsens (88%), Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)

#### Referenzen

115. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1143-9.

131. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD003232.

192. Charles P, Perrodeau E, Samson M, Bonnotte B, Neel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;173(3):179-87.

200. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1662-8.

201. Casal Moura M, Specks U, Tehranian S, Sethi S, Zubidat D, Nardelli L, et al. Maintenance of Remission and Risk of Relapse in Myeloperoxidase-Positive ANCA-Associated Vasculitis with Kidney Involvement. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18(1):47-59.

202. Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, et al. Association Between Reappearance of Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody and Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Subgroup Analysis of Nationwide Prospective Cohort Studies. Arthritis Rheumatol. 2018;70(10):1626-33.

#### Hintergrund

Die Dauer einer remissionserhaltenden Therapie ist weder für konventionelle noch für Biologika-Strategien ausreichend evaluiert.

Hinsichtlich konventioneller immunsuppressiver Therapien ist festzustellen, dass sowohl die Intensität der remissionsinduzierenden und -erhaltenden Therapie als auch die Dauer der remissionserhaltenden Therapie für die Erhaltung der Remission bzw. die Verhinderung von Rezidiven eine Rolle spielt. Höhere kumulative CYC-Dosen reduzieren dabei die Rezidivrate (131). Hierzu liegen Langzeit-Daten aus mehreren RCTs der EUVAS und den entsprechenden Nachbeobachtungen aus diesen Studien vor, die aber formal nicht mehr die Qualität von RCTs aufweisen: die Langzeitdaten wurden oft nur durch die Auswertung von Fragebögen erhoben.[...]

Zusammenfassend ist damit abzuleiten, dass eine remissionserhaltende Therapie mit einer konventionellen Immunsuppression, insbesondere wenn sie mit Azathioprin durchgeführt wird, für 48 Monate sinnvoll ist. Es ist anzumerken, dass für diese Empfehlung hinsichtlich anderer konventioneller Medikamente (MTX, MMF, LEF) keine Daten aus RCTs oder Metaanalysen vorliegen, aber anzunehmen ist, dass die Studienergebnisse für AZA auf die anderen konventionellen Medikamente übertragbar sind.

### 7.1 Rezidivtherapie GPA/MPA

7.1	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
<b>Empfehlungsgrad A</b>	Die Remissionsinduktion des Rezidivs soll in der Regel in Analogie zur Induktion bei Ersterkrankung erfolgen, sowie unter Berücksichtigung der individuellen Patientenhistorie. Bei einem Rezidiv soll RTX bevorzugt eingesetzt werden. I	
<b>Evidenzgrad Level 3 für allg. Empf. Level 2 für RTX vs. CYC</b>	(128, 131)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

#### Referenzen zur Empfehlung

128. Stone JH MP, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(2):221-32.

131. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1:CD003232.

#### Hintergrund

Die Therapiefindung bei Rezidiv ist unter Berücksichtigung der bereits dargelegten Datenlage, der Schwere des Rezidivs (organbedrohend vs. nicht-organbedrohend) und der individuellen Patientenhistorie (aktuelle Therapie bei Rezidiv, Vortherapien mit/ohne Ansprechen, ev. PR3-ANCA-Status) zu treffen.

Ist ein Rezidiv unter einer bestimmten remissionserhaltenden Therapie aufgetreten, so kann nach einer erneuten Remissionsinduktion (siehe folgender Abschnitt) der Wechsel auf eine andere remissionserhaltende Therapie sinnvoll sein, ohne dass diese Aussage durch RCTs belegt ist. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass PR3-ANCA positive Patienten sowohl nach Remissionsinduktion mit MMF als auch unter einer remissionserhaltenden Therapie mit MMF (nach CYC-Induktion) höhere Rezidivraten aufweisen als unter AZA (165, 195). MMF ist daher als remissionserhaltendes Medikament

bei PR3-ANCA-positiven Patienten eher zu vermeiden, sofern es Alternativen gibt. Bei Patienten mit einem Rezidiv, das unter Streckung der Infusionsintervalle (auf > 6 Monate) von RTX aufgetreten ist, ist nach erneuter Remissionsinduktion eine Verkürzung der Dosisintervalle auf 6 Monate sinnvoll (keine Evidenz aus RCTs).

Bei einem organbedrohenden Rezidiv zeigte die Subgruppenanalyse der RAVE-Studie höhere Remissionsraten bei Anwendung von RTX gegenüber CYC nach 6 und 12 Monaten so dass RTX in der Rezidivtherapie in dieser Situation zu bevorzugen ist (128, 129). Sollte hingegen ein Patient ein Rezidiv unter RTX-Therapie entwickeln, ist eine Umstellung auf CYC sinnvoll, ohne dass diese Aussage durch RCTs belegt ist.

Die Glucocorticoiddosierung, die Erwägung einer additiven Avacopan- und PLEX-Therapie orientiert sich ebenfalls an den Empfehlungen aus Abschnitt 4, da sowohl in der Zulassungsstudie von Avacopan (ADVOCATE) als auch in den PLEX-Studien (insbesondere in der PEXIVAS-Studie, die auch maßgeblich für die aktuelle GC-Dosierung bei Remissionsinduktion ist) sowohl neu diagnostizierte und rezidierte Patienten eingeschlossen wurden (152, 153).

Im Falle eines nicht-organbedrohenden Rezidivs ist in Analogie zur Remissionsinduktion bei neu erkrankten Patienten eine GC-Therapie nach den oben empfohlenen Reduktionsschemata sinnvoll, in der Regel nach dem der PEXIVAS-Studie zusätzlich zu einer Intensivierung der weiteren immunsuppressiven Therapie (siehe nächster Absatz).

Eine alleinige Dosissteigerung von GC wird von der Leitlinienkommission als nicht sinnvoll erachtet, da nach Analyse von Patienten der RAVE-Studie, die nur mittels einer Erhöhung der GC-Dosis bei nicht organbedrohendem Rezidiv, behandelt wurden, nach initialer Besserung die Mehrzahl der Patienten in der Folge erneut ein Rezidiv erlitten, bei einem substanzialen Anteil mit schwerer Organbeteiligung (211). Möglicherweise können allerdings GC-Dosen bei nicht-organbedrohender Situation zukünftig niedriger gewählt werden, wobei hierzu nur eine erste Studie bei neu diagnostizierten GPA/MPA-Patienten vorliegt (173).

Bei Patienten, die sich unter einer remissionserhaltenden Therapie mit einem konventionellen Medikament wie AZA oder MTX befinden, kann eine Dosissteigerung des Medikaments – sofern möglich – zielführend sein, auch wenn dieses Vorgehen ebenfalls nicht durch RCTs belegt ist. Generell ist (z. B. bei Patienten mit Rezidiv nach Absetzen der Immunsuppression) – in Analogie zu neu diagnostizierten Patienten- eine Remissionsinduktion mit RTX, MTX oder MMF (Alternativmedikament) sinnvoll, wobei wie im Kapitel dargelegt, RCTs zu MTX und MMF nur für neu diagnostizierte Patienten vorliegen und die Effektivität von RTX in der nicht-organbedrohenden Situation zwar angenommen werden kann, aber formal nicht durch separate RCTs mit diesem Patientenkontext belegt ist (165) (171).

## 7.2 Therapie der refraktären GPA/MPA

7.2	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>Patienten mit refraktärer AAV sollten grundsätzlich an einem oder in enger Zusammenarbeit mit einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum behandelt werden.</p> <p>Die Behandlung der refraktären GPA/MPA sollte in Abhängigkeit der bisher durchgeführten Therapien und der individuellen Komorbiditäten des Patienten erfolgen.</p> <p>Bei primär Cyclophosphamid-refraktärer Erkrankung sollte Rituximab eingesetzt werden.</p> <p>Bei primär Rituximab-refraktärer Erkrankung sollte Cyclophosphamid eingesetzt werden.</p>	
Evidenzgrad Level 3 für Wechsel CYC-RTX und vice versa; sonst	(212-218)	

Level 5	
	<b>Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 22/25, Enthaltungen 3/25, Gegenstimmen 0/25)</b>

Abhängig von Therapieprotokoll und Komedikation erreichen nach RCT-Daten in bis zu >30% der Patienten keine Remission (128, 130, 152-154). Zur Therapie der refraktären Situation liegen fast keine Daten aus kontrollierten Studien vor, sodass die Behandlung durch Erfahrungswissen bestimmt wird; es gibt lediglich eine Placebo-kontrollierte Studie mit intravenösen Immunglobulinen. Ein einheitliches Vorgehen ist aufgrund der begrenzt verfügbaren Literatur mit meist niedrigem Evidenzniveau nicht zu empfehlen.

Bei der Wahl der Zweitlinientherapie ist die Vortherapie zu berücksichtigen. Die meisten Fallserien und größten Fallzahlen liegen zur CYC-refraktären Situation vor (212-216, 219-227). Es ist sinnvoll, die CYC-refraktäre Erkrankung danach mit RTX zu behandeln und umgekehrt, auch wenn diese Empfehlung nicht durch RCTs, sondern ebenfalls nur durch Fallserien bzw. Fallkontrollstudien belegt ist: Eine retrospektive Fallkontrollstudie an GPA-Patienten (n=51) aus Frankreich unterstützt dieses Vorgehen und ergab hohe Ansprech- bzw. Remissionsraten bei einer Therapieumstellung von CYC auf RTX und umgekehrt (217).

Daten einer prospektiven Studie an 20 auf i.v.-CYC refraktären Patienten zeigen ein Ansprechen bei 75% nach Umstellung von der CYC-Bolustherapie auf eine orale CYCDauertherapie (218), sodass auch diese Option erwogen werden kann. Die einzige placebokontrollierte Studie zur refraktären GPA/MPA (n=34 Patienten) ohne aktive RPGN oder AH liegt zu i.v.-Immunglobulinen (IVIg) vor (228). Die Studie erbrachte signifikant höhere Ansprech-/Remissionsraten unter einem Kurs IVIg mit 2g i.v. im Vergleich zu Placebo, die allerdings nicht über 3 Monate hinaus anhielten. Eine Metaanalyse verweist auf den schnellen Wirkeintritt von IVIg, empfiehlt allerdings weitere Studien zur genauen Definition von Indikation und Wirksamkeit von IVIg bei AAV (229). IVIg sind zusammenfassend nicht als Konzept für die Induktion einer anhaltenden Remission sinnvoll, sondern können im Einzelfall zur kurzfristigen Reduktion der Krankheitsaktivität, insbesondere bei gleichzeitig vorliegenden Infektionen effektiv sein. Zudem besteht für die Indikation GPA/MPA keine Zulassung dieser Option.

Folgende weitere Behandlungsoptionen wurden in einer RCT sowie in Fallserien bei refraktären AAV als effektiv beschrieben: In einer prospektiven randomisierten (30 vs. 60 mg Alemtuzumab Monat 0 und 6) open-label Studie an 12 Patienten mit refraktärer AAV induzierte Alemtuzumab eine partielle oder komplette Remission in 75% nach 6 Monaten und 42% nach 12 Monaten (230). Alternativen mit schwächerer Datenlage oder eher ungünstigerem Nebenwirkungsprofil sind Anti-Thymozytenglobulin (ATG) (231), Deoxyspergualin (232-234), MMF (235-237), Infliximab (238-242), Obinutuzumab (243), Daratumumab (244), Imlifidase (245), Avacopan (246) und die Plasmaseparation (247) (bei GPA/MPA).

#### Referenzen zur Empfehlung

212. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sanchez-Menendez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3770-8.

213. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):327-33.

214. Joshi L, Lightman SL, Salama AD, Shirodkar AL, Pusey CD, Taylor SR. Rituximab in refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis: PR3 titers may predict relapse, but repeat treatment can be effective. *Ophthalmology.* 2011;118(12):2498-503.

215. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):180-7.

216. Roccatello D, Baldovino S, Alpa M, Rossi D, Napoli F, Naretto C, et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S67-71.

217. Sorin B, Iudici M, Guerry MJ, Samson M, Bielefeld P, Maillot T, et al. Induction failure in granulomatosis with polyangiitis: a nationwide case-control study of risk factors and outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(11):3662-71.

218. Seror R, Pagnoux C, Ruivard M, Landru I, Wahl D, Riviere S, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2125-30

---

**Hellmich B et al., 2024 [6,8,9].**

*European Alliance of Associations for Rheumatology*

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

### **Zielsetzung/Fragestellung**

These recommendations address the diagnosis and treatment of adult patients with AAV and are intended to give advice to clinicians, other health professionals, pharmaceutical companies and regulatory organisations.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: keine externe Begutachtung;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Februar 2022, PubMed, EMBASE, Cochrane Library

#### LoE/GoR

- Summary of findings tables (SoF) were created.
- Risk of bias (RoB) Cochrane revised tool for assessing risk of bias for RCTs (RoB2), the ROBINS-1 tool for observational studies, QUADAS II for studies on accuracy of diagnostic tests and AMSTAR II for meta-analyses.
- As per EULAR SOP, each article was assigned a level of evidence (LoE) according to the standards of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>)

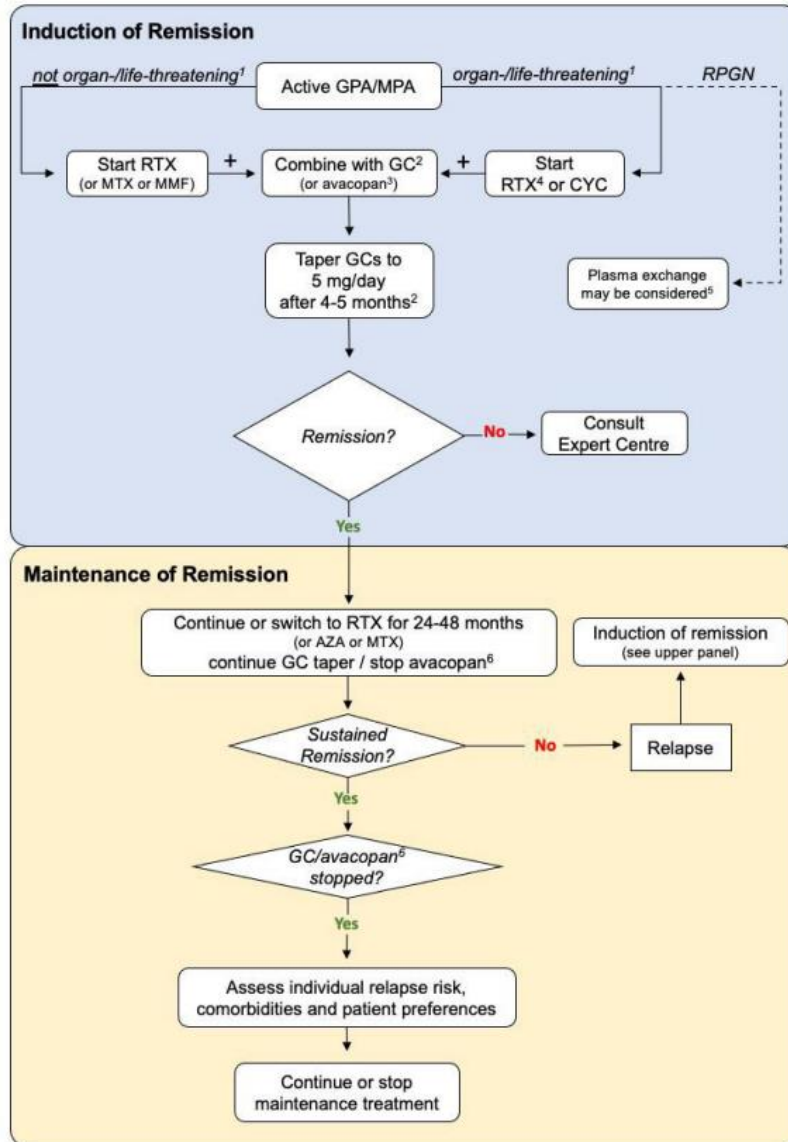
#### GRADES OF RECOMMENDATION

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies <b>or</b> extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies <b>or</b> extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence <b>or</b> troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

#### Sonstige methodische Hinweise

keine

## Empfehlungen



Recommendations					
1	A positive biopsy is strongly supportive of a diagnosis of vasculitis and we recommend biopsies to assist in establishing a new diagnosis of AAV and for further evaluation of patients suspected of having relapsing vasculitis.	3b	C	90	8.7±1.9
2	In patients with signs and/or symptoms raising suspicion of a diagnosis of AAV, we recommend testing for both PR3-ANCA and MPO-ANCA using a high-quality antigen-specific assay as the primary method of testing.	1a	A	100	10.0±0
3	For induction of remission in patients with new-onset or relapsing GPA or MPA with organ-threatening or life-threatening disease, we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either rituximab or cyclophosphamide.* Rituximab is preferred in relapsing disease.†	1a* 2b†	A* B†	100	9.6±0.8
4	For induction of remission of non-organ-threatening or non-life-threatening GPA or MPA, treatment with a combination of glucocorticoids and rituximab is recommended. Methotrexate or mycophenolate mofetil can be considered as alternatives to rituximab.	1b	B	90	9.2±0.8
5	As part of regimens for induction of remission in GPA or MPA, we recommend treatment with oral glucocorticoids at a starting dose of 50–75 mg prednisolone equivalent/day, depending on body weight. We recommend stepwise reduction in glucocorticoids according to table 4 and achieving a dose of 5 mg prednisolone equivalent per day by 4–5 months.	1b	A	100	9.4±0.8
6	Avacopan in combination with rituximab or cyclophosphamide may be considered for induction of remission in GPA or MPA, as part of a strategy to substantially reduce exposure to glucocorticoids.	1b	B	100	9.0±0.9
7	Plasma exchange may be considered as part of therapy to induce remission in GPA or MPA for those with a serum creatinine >300 µmol/L due to active glomerulonephritis.*	1a*	B*	95*	8.0±1.7
	Routine use of plasma exchange to treat alveolar haemorrhage in GPA and MPA is not recommended.†	1b†	B†	90†	8.8±1.3
8	For patients with GPA or MPA with disease refractory to therapy to induce remission, we recommend a thorough reassessment of disease status and comorbidities and consideration of options for additional or different treatment. These patients should be managed in close conjunction with, or referred to, a centre with expertise in vasculitis.	5	D	100	9.9±0.5
9	For maintenance of remission of GPA and MPA, after induction of remission with either rituximab or cyclophosphamide, we recommend treatment with rituximab. Azathioprine or methotrexate may be considered as alternatives.	1b	A	100	9.3±1.0
10	We recommend that therapy to maintain remission for GPA and MPA be continued for 24–48 months following induction of remission of new-onset disease.* Longer duration of therapy should be considered in relapsing patients or those with an increased risk of relapse, but should be balanced against patient preferences and risks of continuing immunosuppression.†	1a* 4†	B D	100	9.1±1.4
11	For induction of remission in new-onset or relapsing EGPA with organ-threatening or life-threatening manifestations, we recommend treatment with a combination of high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide. A combination of high-dose glucocorticoids and rituximab may be considered as an alternative.	2b	B	100	9.6±0.8
12	For induction of remission in new-onset or relapsing EGPA without organ-threatening or life-threatening manifestations, we recommend treatment with glucocorticoids.	2b	B	95	9.3±0.9
13	For induction of remission in patients with relapsing or refractory EGPA without active organ-threatening or life-threatening disease, we recommend the use of mepolizumab.	1b	B	70	8.9±1.3
14	For maintenance of remission of EGPA after induction of remission for organ-threatening or life-threatening disease, treatment with either methotrexate†, azathioprine†, mepolizumab‡ or rituximab‡ should be considered	2b† 4‡	B C	85	8.8±1.5
	For maintenance of remission of relapsing EGPA after induction of remission for non-organ-threatening or life-threatening manifestations at the time of relapse, we recommend treatment with mepolizumab.*	1b*	A		

#### Referenzen aus Leitlinien

77 Terrier B, Pugnet G, deC, et al. Rituximab versus conventional therapeutic strategy for remission induction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A double-blind, randomized, controlled trial [abstract]. *Arthritis & Rheumatology* 2021;73. Available: <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategy-for-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-doubleblind-randomized-controlled-trial/>

78 Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–32.

173 Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:2175–86.

174 Samson M, Puechal X, Devilliers H, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013;43:60–9.

180 Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:686–93.

184 Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:2107–16.

187 Steinfeld J, Bradford ES, Brown J. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:2170–7.

**KDIGO et al., 2024 [1,2,7].**

*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis

**Zielsetzung/Fragestellung**

This is an update of the ANCA-Associated Vasculitis chapter of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases published in 2021.<sup>77</sup> Based on the recently published data in the field, it was decided that a guideline update was required. The objective of this project was to update the evidencebased Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. The guideline development methods are described below.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium besteht;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

Recherche/Suchzeitraum:

- searches were conducted in MEDLINE (via PubMed), Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. The searches were restricted to records entered into the databases since January 1, 2020.
- This was done to provide a 6-month overlap with the prior searches.
- The searches were conducted on July 7, 2022 and were further updated on April 25, 2023.

LoE

- Certainty of the supporting evidence is shown as A, B, C, or D.

**Table 3 | Grading the certainty of the evidence**

Grade	Certainty of evidence	Meaning
<b>A</b>	High	We are confident that the true effect is close to the estimate of the effect.
<b>B</b>	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
<b>C</b>	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
<b>D</b>	Very low	The estimate of the effect is very uncertain, and often it will be far from the true effect.

**Table 4 | GRADE system for grading certainty of evidence**

Study design	Starting grade for the certainty of evidence	Step 2—lower grade	Step 3—raise grade for observational evidence
RCTs	High	Study limitations: -1, serious -2, very serious	Strength of association +1, large effect size (e.g., <0.5 or >2) +2, very large effect size (e.g., <0.2 or >5)
	Moderate	Inconsistency: -1, serious -2, very serious	Evidence of a dose–response gradient
Observational studies	Low	Indirectness: -1, serious -2, very serious	All plausible confounding would reduce the demonstrated effect
	Very low	Imprecision: -1, serious -2, very serious  Publication bias: -1, serious -2, very serious	

RCT, randomized controlled trial; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation.

### GOR

- The strength of a recommendation is graded as Level 1, “we recommend” or Level 2, “we suggest” (Table 5).
- The strength of a recommendation was determined by the balance of benefits and harms across all critical and important outcomes, the grading of the overall certainty of the evidence, patient values and preferences, resource use and costs, and considerations for implementation

**Table 5 | KDIGO nomenclature and description for grading recommendations**

Grade	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
<b>Level 1</b> “We recommend”	Most people in your situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
<b>Level 2</b> “We suggest”	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

### Sonstige methodische Hinweise

This guideline has been developed and reported in accordance with the AGREE II reporting checklist.

## **Empfehlungen**

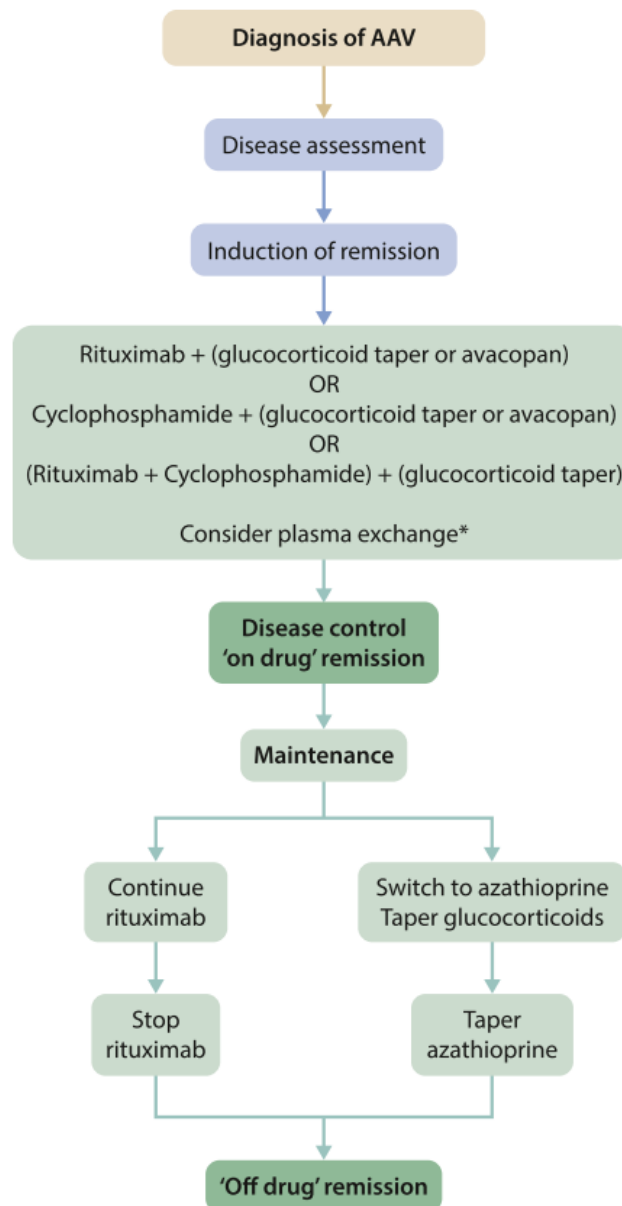
### **9.3 Treatment**

#### **9.3.1 Induction**

##### Recommendation 9.3.1.1 (Empfehlungsgrad 1B)

- We recommend that glucocorticoids in combination with rituximab or cyclophosphamide be used as initial treatment of new-onset AAV (1B).

- Practice Point 9.3.1.1: A practical treatment algorithm for AAV with kidney involvement is given in Figure 6.



**Figure 6 | Practical treatment regimen for AAV.** \*Please see Practice Point 9.3.1.9 for details. AAV, ANCA-associated vasculitis; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody.

- Practice Point 9.3.1.2: In patients presenting with markedly reduced or rapidly declining glomerular filtration rate (GFR) (serum creatinine [SCr] >4 mg/dl [>354 mmol/l]), there are limited data to support rituximab and glucocorticoids. Both cyclophosphamide and

glucocorticoids, and the combination of rituximab and cyclophosphamide can be considered in this setting.

- Practice Point 9.3.1.3: Considerations for choosing between rituximab and cyclophosphamide for induction therapy are given in Figure 7.

Rituximab preferred	Cyclophosphamide preferred
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Children and adolescents</li> <li>• Pre-menopausal women and men concerned about their fertility</li> <li>• Frail older adults</li> <li>• Glucocorticoid-sparing especially important</li> <li>• Relapsing disease</li> <li>• PR3-ANCA disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab difficult to access</li> <li>• Severe GN (SCr &gt;4 mg/dl [354 µmol/l])*</li> </ul>

**Figure 7 | Factors for consideration when choosing between rituximab and cyclophosphamide for induction therapy of AAV.** \*A combination of 2 intravenous pulses of cyclophosphamide with rituximab can be considered. AAV, ANCA-associated vasculitis; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; GN, glomerulonephritis; PR3, proteinase 3; SCr, serum creatinine.

- Practice Point 9.3.1.5: Consider discontinuation of immunosuppressive therapy after 3 months in patients who remain on dialysis and who do not have any extrarenal manifestations of disease.
- Practice Point 9.3.1.7: Avacopan may be used as an alternative to glucocorticoids. Patients with an increased risk of glucocorticoids toxicity are likely to receive the most benefit from avacopan. Patients with lower GFR may benefit from greater GFR recovery.
- Practice Point 9.3.1.9: Consider plasma exchange for patients with SCr >3.4 mg/dl (>300 mmol/l), patients requiring dialysis or with rapidly increasing SCr, or patients with diffuse alveolar hemorrhage who have hypoxemia.

### 9.3.2 Maintenance therapy

#### Recommendation 9.3.2.1 (Empfehlungsgrad 1C)

- We recommend maintenance therapy with either rituximab, or azathioprine and lowdose glucocorticoids after induction of remission (1C).
- Practice Point 9.3.2.1: Following rituximab induction, maintenance immunosuppressive therapy should be given to most patients.
  - Practice Point 9.3.2.2: The optimal duration of remission therapy is between 18 months and 4 years after induction of remission.
  - Practice Point 9.3.2.3: When considering withdrawal of maintenance therapy, the risk of relapse should be considered, and patients should be informed of the need for prompt attention if symptoms recur.

Baseline factors	Factors after diagnosis	Treatment factors
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis of granulomatosis with polyangiitis</li> <li>• PR3-ANCA subgroup</li> <li>• Lower serum creatinine</li> <li>• More extensive disease</li> <li>• Ear, nose, and throat disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• History of relapse</li> <li>• ANCA positive at the end of induction</li> <li>• Rise in ANCA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower cyclophosphamide exposure</li> <li>• Immunosuppressive withdrawal</li> <li>• Glucocorticoid withdrawal</li> </ul>

**Figure 12 | Factors that increase relapse risk for AAV.** AAV, ANCA-associated vasculitis; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; PR3, proteinase 3.

- Practice Point 9.3.2.4: Consider mycophenolate mofetil (MMF) or methotrexate as alternatives to azathioprine for maintenance therapy in patients intolerant of

azathioprine. Methotrexate should not be used for patients with a GFR <60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>.

- Practice Point 9.3.2.5: Considerations for choosing rituximab or azathioprine for maintenance therapy are presented in Figure 13.

Rituximab preferred	Azathioprine preferred
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relapsing disease</li> <li>• PR3–ANCA disease</li> <li>• Frail older adults</li> <li>• Glucocorticoid-sparing especially important</li> <li>• Azathioprine allergy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low baseline IgG (&lt;300 mg/dl)</li> <li>• Limited availability of rituximab</li> </ul>

**Figure 13 | Considerations for using rituximab or azathioprine for AAV maintenance therapy.** AAV, ANCA-associated vasculitis; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; IgG, immunoglobulin G; PR3, proteinase 3.

- Practice Point 9.3.2.4: Consider mycophenolate mofetil (MMF) or methotrexate as alternatives to azathioprine for maintenance therapy in patients intolerant of azathioprine. Methotrexate should not be used for patients with a GFR <60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>.
- Practice Point 9.3.2.5: Considerations for choosing rituximab or azathioprine for maintenance therapy are presented in Figure 13.

### 9.3.3 Relapsing disease

- Practice Point 9.3.3.1: Patients with relapsing disease should be reinduced (Recommendation 9.3.1.1.), preferably with rituximab.

### 9.4 Special situations 9.4.1 Refractory disease

- Practice Point 9.4.1.1: Refractory disease can be treated by an increase in glucocorticoids (intravenous or oral), by the addition of rituximab if cyclophosphamide induction had been used previously, or vice versa. Plasma exchange can be considered.
- Practice Point 9.4.1.2: In the setting of diffuse alveolar bleeding with hypoxemia, plasma exchange can be considered in addition to glucocorticoids with either cyclophosphamide or rituximab.

### 9.4.2 Transplantation

- Practice Point 9.4.2.1: Delay transplantation until patients are in complete clinical remission for  $\neq$  6 months. The persistence of ANCA should not delay transplantation.

---

## **Chung SA et al., 2021 [3].**

*American College of Rheumatology and the Vasculitis Foundation.*

2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

### **Zielsetzung/Fragestellung**

To provide evidence-based recommendations and expert guidance for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis (AAV), including granulomatosis

with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium besteht;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

### Recherche/Suchzeitraum:

- OVID Medline, PubMed, Embase, and the Cochrane Library (including Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); and Health Technology Assessments (HTA)) were searched from the beginning of each database through June 21, 2018; updated searches were conducted from this date to July 1, 2019 for all topics, and a final targeted GPA search on July 14, 2020.

### LoE

- Cochrane risk of bias tool for randomized trials and a modified New-Castle Ottawa scale for observational studies.

### GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology to rate the quality of evidence and develop recommendations
- A recommendation could be either in favor of or against the proposed intervention and either strong or conditional. According to GRADE, a recommendation is categorized as strong if the panel is very confident that the benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa); a conditional recommendation denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact the decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is a particularly essential element of decision making.
- Consensus Building: A recommendation required  $\geq 70\%$  consensus among the Voting Panel.

## **Recommendations/statements for the management of GPA and MPA\***



Recommendation/statement	PICO question informing recommendation and discussion	Level of evidence
<b>Remission induction for active, severe disease</b>		
Recommendation: For patients with active, severe GPA/MPA, we conditionally recommend treatment with rituximab over cyclophosphamide for remission induction.	4, 5, 6	Very low to moderate
Recommendation: In patients with GPA/MPA with active glomerulonephritis, we conditionally recommend <i>against</i> the routine addition of plasma exchange to remission induction therapy.	34	Low to high
Recommendation: In patients with active, severe GPA/MPA with alveolar hemorrhage, we conditionally recommend <i>against</i> adding plasma exchange to remission induction therapies.	35	Low to high
Ungraded position statement: For patients with active, severe GPA/MPA, either IV pulse GCs or high-dose oral GCs may be prescribed as part of initial therapy.	2	Very low to moderate
Recommendation: In patients with active, severe GPA/MPA, we conditionally recommend a reduced-dose GC regimen over a standard-dose GC regimen for remission induction.	3	Very low to moderate
<b>Remission induction for active, nonsevere disease</b>		
Recommendation: For patients with active, nonsevere GPA, we conditionally recommend initiating treatment with methotrexate over cyclophosphamide or rituximab.	12, 13	Very low to moderate
Recommendation: For patients with active, nonsevere GPA, we conditionally recommend initiating treatment with methotrexate and GCs over GCs alone.	14	Low
Recommendation: For patients with active, nonsevere GPA, we conditionally recommend initiating treatment with methotrexate and GCs over azathioprine and GCs or mycophenolate mofetil and GCs.	8, 9, 10	Low
Recommendation: For patients with active, nonsevere GPA, we conditionally recommend initiating treatment with methotrexate and GCs over trimethoprim/sulfamethoxazole and GCs.	11	Low
<b>Remission maintenance</b>		
Recommendation: For patients with severe GPA/MPA whose disease has entered remission after treatment with cyclophosphamide or rituximab, we conditionally recommend treatment with rituximab over methotrexate or azathioprine for remission maintenance.	15, 16, 17, 18	Very low to moderate
Recommendation: For patients with GPA/MPA who are receiving rituximab for remission maintenance, we conditionally recommend scheduled re-dosing over using ANCA titers or CD19+ B cell counts to guide re-dosing.	24, 25	Very low to low
Recommendation: For patients with severe GPA/MPA whose disease has entered remission after treatment with cyclophosphamide or rituximab, we conditionally recommend treatment with methotrexate or azathioprine over mycophenolate mofetil for remission maintenance.	19	Very low to moderate
Recommendation: For patients with severe GPA/MPA whose disease has entered remission after treatment with cyclophosphamide or rituximab, we conditionally recommend treatment with methotrexate or azathioprine over leflunomide for remission maintenance.	20	Very low to low
Recommendation: For patients with GPA whose disease has entered remission, we conditionally recommend treatment with methotrexate or azathioprine over trimethoprim/sulfamethoxazole for remission maintenance.	21, 22	Very low to low
Recommendation: In patients with GPA whose disease has entered remission, we conditionally recommend <i>against</i> adding trimethoprim/sulfamethoxazole to other therapies (e.g., rituximab, azathioprine, methotrexate, etc.) for the purpose of remission maintenance.	23	Low to moderate
Recommendation: For patients with GPA/MPA receiving remission maintenance therapy with rituximab who have hypogammaglobulinemia (e.g., IgG <3 gm/liter) and recurrent severe infections, we conditionally recommend immunoglobulin supplementation.	44	Very low
Ungraded position statement: The duration of non-GC remission maintenance therapy in GPA/MPA should be guided by the patient's clinical condition, preferences, and values.	26	Low to moderate
Ungraded position statement: The duration of GC therapy for GPA/MPA should be guided by the patient's clinical condition, preferences, and values.	27, 33	Low to moderate
<b>Treatment of disease relapse</b>		
Recommendation: For patients with GPA/MPA who have experienced relapse with severe disease manifestations and are not receiving rituximab for remission maintenance, we conditionally recommend treatment with rituximab over cyclophosphamide for remission re-induction.	28	Low
Recommendation: For patients with GPA/MPA who experienced relapse with severe disease manifestations while receiving rituximab for remission maintenance, we conditionally recommend switching from rituximab to cyclophosphamide over receiving additional rituximab for remission re-induction.	29	Very low
<b>Treatment of refractory disease</b>		
Recommendation: For patients with severe GPA/MPA that is refractory to treatment with rituximab or cyclophosphamide for remission induction, we conditionally recommend switching treatment to the other therapy over combining the 2 therapies.	30	Very low
Recommendation: For patients with GPA/MPA that is refractory to remission induction therapy, we conditionally recommend adding IVIG to current therapy.	31	Low to moderate

(Continued)

Recommendation/statement	PICO question informing recommendation and discussion	Level of evidence
Treatment of sinonasal, airway, and mass lesions		
Ungraded position statement: For patients with sinonasal involvement in GPA, nasal rinses and topical nasal therapies (antibiotics, lubricants, and GCs) may be beneficial.	36, 37, 38, 39	Very low to low
Recommendation: For patients with GPA in remission who have nasal septal defects and/or nasal bridge collapse, we conditionally recommend reconstructive surgery, if desired by the patient.	45	Low
Recommendation: For patients with GPA and actively inflamed subglottic and/or endobronchial tissue with stenosis, we conditionally recommend treating with immunosuppressive therapy over surgical dilation with intralesional GC injection alone.	40	Low
Recommendation: For patients with GPA and mass lesions (e.g., orbital pseudotumor or masses of the parotid glands, brain, or lungs), we conditionally recommend treatment with immunosuppressive therapy over surgical removal of the mass lesion with immunosuppressive therapy.	41, 42	Very low to low
Other considerations		
Recommendation: In patients with GPA/MPA, we conditionally recommend <i>against</i> dosing immunosuppressive therapy based on ANCA titer results alone.	1	Very low
Recommendation: For patients with GPA who are receiving rituximab or cyclophosphamide, we conditionally recommend prophylaxis to prevent <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia.	43	Low
Recommendation: For patients with GPA/MPA in remission and stage 5 chronic kidney disease, we conditionally recommend evaluation for renal transplantation.	46	Low
Recommendation: For patients with active GPA/MPA who are unable to receive other immunomodulatory therapy, we conditionally recommend administering IVIG.	32	Low
Ungraded position statement: The optimal duration of anticoagulation is unknown for patients with GPA/MPA who experience venous thrombotic events.	47	Very low

\* For the population, intervention, comparator, and outcome (PICO) questions used in the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodology, as developed for granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA), please refer to Supplementary Appendix 2 (available on the Arthritis Care & Research website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24634/> abstract). IV = intravenous; GCs = glucocorticoids; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody; IVIG = IV immunoglobulin.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2025)  
am 20.06.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"]
2	(granulomatos* OR polyangiit*):ti,ab,kw
3	((churg AND strauss*) OR (allergic AND angiit*)):ti,ab,kw
4	(ANCA OR (("anti-neutrophil" OR antineutrophil) AND cytoplasmic AND antibod*) OR (pauci AND immune)):ti,ab,kw
5	#4 AND vasculit*:ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 with Cochrane Library publication date from Jun 2023 to present, in Cochrane Reviews

### Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 20.06.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.*

#	Suchschritt
	<b>Leitlinien</b>
1	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis[mh]
2	granulomatos*[tiab] OR polyangiit*[tiab]
3	churg-strauss*[tiab] OR (allergic[tiab] AND angiit*[tiab])
4	ANCA[tiab] OR ((anti-neutrophil[tiab] OR antineutrophil[tiab]) AND cytoplasmic[tiab] AND antibod*[tiab]) OR (pauci[tiab] AND immune[tiab])
5	#4 AND vasculit*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	<b>systematische Reviews</b>

#	Suchschritt
10	(#6) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	(#10) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
14	(#13) NOT (#9)
15	(#14) AND ("2023/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	#14 NOT #15

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 20.06.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)

- Trip Medical Database

## Referenzen

1. Corrigendum to "KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis." *Kidney International* 2024;105(3S):S71-S116. *Kidney Int* 2024;106(1):160-163.
2. Corrigendum to "KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis." *Kidney International* 2024;105(3S):S71-S116. *Kidney Int* 2025;107(2):367.
3. **Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al.** 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res* 2021;73(8):1088-1105.
4. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh).** Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 1.1 [online]. AWMF-Registernummer 060-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 20.06.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012l\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-ANCA-assoziierten\\_Vaskulitiden\\_2024-08\\_2\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012l_S3_Diagnostik-Therapie-ANCA-assoziierten_Vaskulitiden_2024-08_2_01.pdf).
5. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh).** Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 1.1 [online]. AWMF-Registernummer 060-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 20.06.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012m\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-ANCA-assoziierten\\_Vaskulitiden\\_2025-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-012m_S3_Diagnostik-Therapie-ANCA-assoziierten_Vaskulitiden_2025-01.pdf).
6. **Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al.** EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83(1):30-47.
7. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).** KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int* 2024;105(3S):S71-S116.
8. **Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Tomasson G, et al.** Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 2 - treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and diagnosis and general management of AAV. *RMD Open* 2023;9(2):e003083.
9. **Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Luqmani RA, et al.** Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1- treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *RMD Open* 2023;9(3):e003082.

---

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2025-B-166-z

Verfasser	
Name der Institution	DGf Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh), DGf Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), DGf Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)  Unter Zustimmung der DGf Nephrologie (DGfN)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	16. Juli 2025

Indikation
... in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)
Fragen zur Vergleichstherapie
<p><b>Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?</b></p> <p><i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i></p> <p>Die vom G-BA übermittelte Anfrage bezieht sich auf ein Prüfpräparat, das „in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema“ zur Behandlung erwachsener Patient*innen mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) vorgesehen ist. Daraus ergibt sich, dass das Prüfpräparat nicht die immunsuppressive Induktionskomponente (Rituximab oder Cyclophosphamid) ersetzt, sondern diese voraussichtlich im Sinne einer Glukokortikoidreduktion oder -substitution ergänzt. Dieses Wirkprinzip entspricht dem Vorgehen bei Avacopan und vergleichbaren steroidmodulierenden Substanzen.</p> <p>Glukokortikoide (GC) stellen weiterhin einen unverzichtbaren Bestandteil der Remissionsinduktion bei schwerer GPA/MPA dar. Aufgrund der bekannten Toxizität insbesondere hochdosierter und lang andauernder GC-Therapien wurde der Glukokortikoidstandard in den letzten Jahren</p>

evidenzbasiert angepasst. Maßgeblich hierfür war die PEXIVAS-Studie (NEJM 2020), in der ein reduziertes GC-Regime (initial 0,5–0,75 mg/kg/Tag Prednison) mit beschleunigter Taperung eine vergleichbare Wirksamkeit, aber signifikant weniger Infektionen im Vergleich zur herkömmlichen Hochdosistherapie zeigte.<sup>1</sup>

Die aktuellen internationalen und nationalen Leitlinien (EULAR 2022, ACR 2021, DGRh 2025) empfehlen dementsprechend ein reduziertes Glukokortikoidschema als neuen Standard, insbesondere:

- Initialdosis: 50–75 mg Prednisolonäquivalent/Tag (gewichtsadaptiert),
- Reduktion: auf  $\leq 5$ –7,5 mg/Tag bis Woche 15–16,
- ggf. initiale i.v.-Pulstherapie mit Methylprednisolon (z. B. 250–1000 mg/Tag über 1–3 Tage) bei schwerer Organbeteiligung.<sup>2 3 4</sup>

Die zusätzliche Gabe einer Methylprednisolon-Stoßtherapie i.v. sollte nur bei schwerer Organbeteiligung (z. B. alveoläre Hämorrhagie, rasch progrediente Glomerulonephritis) berücksichtigt werden, unter kritischer Abwägung des erhöhten Infektionsrisikos. In der Regel erfolgt diese Pulstherapie unter stationären Bedingungen.

Der Einsatz von Avacopan, einem selektiven C5aR-Antagonisten, kann insbesondere bei Patient:innen mit hohem Risiko für Glukokortikoidtoxizität erwogen werden. Die zugrundeliegende ADVOCATE-Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit bei Remissionsinduktion, bei gleichzeitig günstigerem Sicherheitsprofil hinsichtlich steroidassoziierter Nebenwirkungen.<sup>5 6</sup>

Vor dem Hintergrund der mutmaßlichen GC-substituierenden Wirkung des Prüfpräparates sowie des derzeitigen Therapiestandards empfehlen wir als zweckmäßige Vergleichstherapie:

**Ein Regime aus Rituximab oder Cyclophosphamid in Kombination mit einem reduzierten Glukokortikoidschema gemäß PEXIVAS-Studie.**

Es ist anzumerken, dass sich die Evidenzlage zur Verwendung reduzierter Glukokortikoiddosen bei schwerer GPA/MPA erst in den letzten Jahren entscheidend veränderte. Während über Jahrzehnte hinweg eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie mit 1 mg/kg/Tag Prednisonäquivalent (ggf. ergänzt durch i.v.-Pulse) als international akzeptierter Standard galt und in zahlreichen Zulassungsstudien als Vergleichstherapie diente, wurde dieser Standard erst durch die Ergebnisse der PEXIVAS-Studie (veröffentlicht 2020) und ihre Integration in die EULAR- und DGRh-Leitlinien ab 2022 systematisch angepasst. Das heute empfohlene reduzierte GC-Schema stellt somit einen relativ neuen Versorgungsstandard dar, der sich zum Zeitpunkt früherer Studienplanung und -durchführung noch nicht etabliert hatte.

Für die Nutzenbewertung von Prüfpräparaten, deren Zulassungsstudien vor dieser Umstellung initiiert wurden, muss gegebenenfalls berücksichtigt werden, dass der damals verwendete Hochdosis-GC-Vergleichsarm dem zu diesem Zeitpunkt geltenden Therapiestandard entsprach. Eine retrospektive Bewertung solcher Studien sollte gegebenenfalls diese historische Entwicklung der Versorgungspraxis methodisch angemessen einbeziehen.

**Fazit:** Die Vergleichstherapie muss den aktuellen evidenzbasierten Therapiestandard abbilden. Für eine valide Nutzenbewertung ist das PEXIVAS-orientierte GC-Regime in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid als angemessene Referenz zu betrachten. Dies ermöglicht eine sachgerechte Beurteilung eines potenziellen Zusatznutzens des Prüfpräparates im Hinblick auf Wirksamkeit, Glukokortikoidtoxizität und Verträglichkeit.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Die Gestaltung der Glukokortikoidtherapie bei schwerer GPA oder MPA erfolgt leitlinienkonform unter Berücksichtigung klinischer Gegebenheiten sowie individueller Patientenmerkmale, wie sie in den aktuellen Empfehlungen von EULAR (2022) und DGRh (2025) hervorgehoben werden.

Eine zusätzliche intravenöse Stoßtherapie mit Methylprednisolon (z. B. 250–1000 mg/Tag über 1–3 Tage) sollte ausschließlich bei schwerer Organbeteiligung – insbesondere bei alveolärer Hämorrhagie oder rasch progredienter Glomerulonephritis – erwogen werden.<sup>1</sup> Ziel ist eine rasche Immunsuppression zur Verhinderung von Organversagen; dabei ist das potenziell erhöhte Infektionsrisiko kritisch abzuwägen.

Bei älteren Patient:innen kann eine Anpassung der initialen Glukokortikoiddosis erforderlich sein – etwa durch Wahl des unteren empfohlenen Dosierungsbereichs (50–75 mg/Tag Prednisolonäquivalent). Eine retrospektive Analyse zeigte, dass das Risiko für schwere Infektionen signifikant mit dem Alter ansteigt, was eine individuelle Dosisanpassung unterstützt.<sup>7</sup>

Bei Patient:innen mit erhöhtem Risiko für steroidassoziierte Nebenwirkungen (z. B. Diabetes mellitus, Osteoporose, Adipositas, Infektanfälligkeit) stellt der Einsatz von Avacopan, einem selektiven C5aR-Antagonisten, eine therapeutische Option dar. Die ADVOCATE-Studie belegt eine vergleichbare Wirksamkeit in der Remissionsinduktion bei gleichzeitig signifikant reduzierter kumulativer Glukokortikoiddosis und einem günstigeren Sicherheitsprofil im Hinblick auf steroidinduzierte Komplikationen.<sup>8,9</sup>

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

*Referenzliste:*

<sup>1</sup> Walsh M et al, PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537. PMID: 32053298; PMCID: PMC7325726.

<sup>2</sup> Hellmich B et al, EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764. PMID: 36927642.

<sup>3</sup> Grayson PC et al, 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022 Mar;81(3):309-314. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35110334.

<sup>4</sup> Holle JU et al, Z Rheumatol. 2025 Apr;84(Suppl 1):1-49. German. doi: 10.1007/s00393-024-01597-6. Epub 2025 Apr 3. PMID: 40178542

<sup>5</sup> Jayne DRW et al, (2021) Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med 384(7):599–60

<sup>6</sup> Cortazar FB et al, (2023) Renal recovery for patients with ANCA-associated vasculitis and low eGFR in the ADVOCATE trial of avacopan. KidneyInt Rep 8(4):860–870

- 
- <sup>7</sup> Thomas K et al, (2021) Serious infections in ANCA-associated vasculitides in the biologic era: real-life data from a multicenter cohort of 162 patients. *Arthritis Res Ther* 23(1):90
- <sup>8</sup> Jayne DRW et al, (2021) Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 384(7):599–60
- <sup>9</sup> Cortazar FB, et al., (2023) Renal recovery for patients with ANCA-associated vasculitis and low eGFR in the ADVOCATE trial of avacopan. *KidneyInt Rep* 8(4):860–870