



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Avacopan

Vom 4. August 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung.....	36
2.1	Nutzenbewertung	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH/ Vifor Pharma Deutschland GmbH.....	44
5.2	Stellungnahme Professor Haller.....	73
5.3	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Nephrologie.....	80

5.4	Stellungnahme Professor Schwarting	89
5.5	Stellungnahme Professor Lamprecht.....	94
5.6	Stellungnahme des vfa	104
D.	Anlagen.....	108
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	108

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Avacopan ist der 15. Februar 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 11. Februar 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Avacopan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Mai 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Avacopan nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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).

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

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Für Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) liegt für Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die zulassungsbegründende Phase III Studie ADVOCATE (CL010_168) herangezogen.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie CLEAR (CL002_168) vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 3-stufige Phase-II-Studie mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei Erwachsenen mit GPA, MPA oder einer renal limitierten Vaskulitis. Die CLEAR Studie liefert bei einer deutlich kürzeren Behandlungsdauer keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die der 52-wöchigen ADVOCATE-Studie hinausgehen. Zudem hatte in der Studie eine Anpassung der Glukokortikoid-Therapie – entgegen den Vorgaben der Fachinformation, Glukokortikoide wie klinisch indiziert einzusetzen – den Abbruch der Studienmedikation zur Folge. Insgesamt wird daher die CLEAR Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Bei der ADVOCATE-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einer Hintergrundtherapie, verglichen wurde. Eingeschlossen wurden 328 Erwachsene und 3 Jugendliche mit einer schweren aktiven GPA oder MPA, die eine Behandlung mit Cyclophosphamid (CYC) oder Rituximab (RTX) erfordert. Bei der Mehrzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurde die Erkrankung neu diagnostiziert. 31 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wiesen eine rezidivierende GPA oder MPA auf. Bei Studieneinschluss musste mindestens eines der folgenden Kriterien in Bezug auf den Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) erfüllt sein: ≥ 1 schweres Item („Major Items“) oder ≥ 3 weniger schwere Items („Minor Items“) oder ≥ 2 nierenbezogene Items. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (81 % im Avacopan-Arm, 82 % im Prednison-Arm) wiesen eine Beteiligung der Niere zu Baseline auf. Die geschätzte

glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) durfte jedoch bei Studieneintritt nicht weniger als 15 ml/min/1,73 m² betragen und es durfte keine Dialysepflicht bestehen, so dass für diese Patientinnen und Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Daten vorliegen. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit einer alveolären Hämorrhagie, die eine invasive Beatmung erfordert, ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach „Hintergrundtherapie“ (RTX vs. CYC), „ANCA-Spezifität“ (MPO vs. PR3) und „AAV-Status“ (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) entweder einer Behandlung mit Avacopan oder einer Behandlung mit Prednison jeweils in Kombination mit Placebo zugeteilt.

Im Interventionsarm wurde Avacopan über 52 Wochen gemäß Fachinformation (zweimal täglich 30 mg) angewandt. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten und Patientinnen zu Studienbeginn 60 mg/Tag Prednison, was über einen Zeitraum von 14 Wochen auf 5 mg/Tag reduziert und nach insgesamt 20 Wochen vollständig ausgeschlichen wurde.

In Leitlinien^{2,3,4} wird vor allem eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung unter die Cushing-Schwelle als längerfristiges Ziel diskutiert. Entsprechend klinischer Experten hat sich jedoch auch das komplette Ausschleichen der Glukokortikoide als Therapieziel in der klinischen Versorgung etabliert. Insgesamt scheint es sich bei dem gewählten Glukokortikoid-Ausschleichtschemata im Vergleich mit den Ausführungen aktueller Leitlinien allerdings um ein schnelles Vorgehen zu handeln.

Nicht im Rahmen der Studie angewendete Glukokortikoide mussten während der Studiendauer 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. Der Anteil der Personen mit Einnahme von Glukokortikoiden als Begleitmedikation (umfasst alle nicht im Rahmen der Studie verabreichten Glukokortikoide) lag im Avacopan-Arm bei 86 %, im Prednison-Arm bei 91 %.

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten 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. Die Kombinationstherapie mit Rituximab kam in der ADVOCATE häufiger zum Einsatz (65 % der Patientinnen und Patienten). Entgegen aktueller Leitlinienempfehlungen wurde im Anschluss an die Behandlung mit Rituximab keine Erhaltungstherapie eingeleitet.

Als Endpunkte wurden in der ADVOCATE Studie unter anderem der Anteil der Patientinnen und Patienten in Remission (nach 26 Wochen) und in anhaltender Remission (nach 52 Wochen) erfasst. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

² Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-1594.

³ Schirmer et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76: 77–104

⁴ Mendel A, et al. CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update. *J Rheumatol* 2021;48(4):555-566.

Mortalität

In der Kategorie „Mortalität“ wurde kein Endpunkt ausgewertet. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Bis zum Studienende traten 2 (1 %) Todesfälle im Avacopan-Arm und 4 (2 %) Todesfälle im Prednison-Arm auf.

Morbidität

Remission und anhaltende Remission

Sowohl die Remission als auch der Erhalt einer Remission sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zentrale Therapieziele und von hoher klinischer Relevanz. Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert den Endpunkt „Remission“ als das Erreichen eines Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) von 0 in Woche 26 ohne Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung der mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziierten Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 26. Die „Anhaltende Remission“ war definiert als Remission in Woche 26 ohne Rezidiv bis Woche 52, ein BVAS von 0 zu Woche 52 und keine Einnahme von Glukokortikoiden zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis in den 4 Wochen vor Woche 52.

Beim BVAS handelt es sich um ein Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität von Personen mit systemischer Vaskulitis, das vom ärztlichen Personal ausgefüllt wird. Der BVAS ist in 9 organbasierte Systeme unterteilt, wobei jeder Abschnitt Symptome bzw. Anzeichen enthält, die bei einer systemischen Vaskulitis typisch für die Beteiligung des jeweiligen Organs sind. Obgleich der BVAS auch Items umfasst, deren Beurteilung auf bildgebenden Verfahren und Laborparametern basieren, die einzeln betrachtet nicht per se patientenrelevant sind, wird die Abwesenheit jeglicher Krankheitsaktivität (BVAS = 0) als patientenrelevant erachtet. Für die Nutzenbewertung werden die Endpunkte daher herangezogen.

Im Avacopan-Arm erreichten 72 % Personen eine Remission in Woche 26, im Prednison-Arm 70 %. Für den Endpunkt „Remission“ zeigte sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Eine „anhaltende Remission“ erreichten 66 % der Patientinnen und Patienten im Avacopan-Arm und 55 % im Prednison-Arm. Auf Basis des stratifizierten 1-seitigen p-Werts ergab sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison. Das relative Risiko und Konfidenzintervall auf Basis einer nach den drei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustierten Analyse wurden trotz Präspezifizierung vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Da der p-Wert der adjustierten Analyse jedoch für einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Avacopan spricht, ergeben sich daraus keine Konsequenzen.

Für den Endpunkt „anhaltende Remission“ zeigte sich darüber hinaus eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „AAV-Status“ (nicht stratifizierte Analyse). Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter ANCA-assoziiierter Vaskulitis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für die Subgruppe mit rezidivierender ANCA-assoziiierter Vaskulitis zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan. Patientinnen und Patienten mit rezidivierender ANCA-assoziiierter Vaskulitis erhielten zum überwiegenden Teil (88 %) Rituximab als Hintergrundtherapie. Da nicht auszuschließen ist, dass die Art der Hintergrundtherapie dieses Ergebnis beeinflusst hat und sich auch für weitere in der Nutzenbewertung herangezogene Endpunkte für das Subgruppenmerkmal jeweils keine statistisch signifikante Interaktion zeigte, wird die Effektmodifikation für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Rezidive

Das Auftreten von Rezidiven verbunden mit dem Auftreten einer spürbaren Symptomatik wird als patientenrelevant erachtet. Der Endpunkt „Rezidiv“ war operationalisiert als eine Verschlechterung der ANCA-assoziierten Vaskulitis nach Erreichen einer Remission in Woche 26. Die Einstufung als Rezidiv erfolgte in der ADVOCATE Studie bei Neuauftreten von:

- ≥ 1 schwerem Item im BVAS (z. B. Item „Anstieg Serumkreatinin um 30 % oder Reduktion Kreatinin-Clearance um $> 25 \%$ “) oder
- ≥ 3 weniger schweren Items im BVAS (z. B. Items „Infiltrate“, „Proteinurie“ und „Hämaturie“) oder
- 1 oder 2 weniger schweren Items im BVAS an 2 aufeinanderfolgenden Visiten.

Eine Einstufung als Rezidiv kann demnach ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie Laborparametern beruhen. Eine für Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik muss in der vorliegenden Operationalisierung nicht vorliegen. Dabei ist nicht abschätzbar, wie hoch der Anteil der Personen mit Rezidiv ist, bei denen das Rezidiv auf Basis asymptomatischer, nicht unmittelbar patientenrelevanter Befunde diagnostiziert wurde. Insgesamt traten im Studienverlauf nur wenige Rezidive auf.

Die Analysen zum Endpunkt „Rezidiv“ sind außerdem nur eingeschränkt interpretierbar, da der Anteil der Personen mit einem Rezidiv und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs von Merkmalen, wie „Erreichen einer Remission“ und „Zeit bis zur Remission“, abhängen, die erst nach der Randomisierung erfasst werden können. Eine Aufrechterhaltung der per Randomisierung erlangten Strukturgleichheit der Studienarme kann dadurch möglicherweise nicht gewährleistet werden.

Der Endpunkt Rezidiv wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Unterschreitung der Cushing-Schwelle

Da der Einsatz von Glukokortikoiden, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen und Langzeitfolgen führen kann, ist die Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide, insbesondere das dauerhafte Unterschreiten der Cushing-Schwelle, im vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer Bedeutung. Die dauerhafte Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide unter die sogenannte Cushing-Schwelle wird daher als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer post hoc Analysen zum Endpunkt „Cushing-Schwelle“ operationalisiert als den Anteil an Personen, bei denen die durchschnittliche Einnahme von Glukokortikoiden von $\geq 7,5$ mg/Tag zwischen Tag 1 und Woche 26 auf $< 7,5$ mg/Tag zwischen Woche 26 und Woche 52 reduziert wurde, vorgelegt.

Die vorgelegten Daten sind jedoch insgesamt widersprüchlich und werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der ADVOCATE Studie anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life -5-Dimensions (EQ 5D-VAS) erhoben. Es zeigte sich zu Woche 26 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu Woche 52 lag hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit

Prednison vor. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht einschätzbar ist.

Nierenfunktion (eGFR)

Die Auswertung zur Nierenfunktion erhoben mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten mit Nierenbeteiligung zu Baseline (≥ 1 nierenbezogenes Item des BVAS). Durch diese-Operationalisierung bleibt unklar, ob sich bei Patientinnen und Patienten ohne Nierenbeteiligung zu Baseline im Verlauf der Studie die eGFR verschlechterte. Zudem sind die vorgelegten Analysen zum Endpunkt „Nierenfunktion“ nur eingeschränkt interpretierbar, da dieser nur bei Personen mit einer Nierenbeteiligung zu Baseline ausgewertet wurde und dadurch die durch Randomisierung erlangte Strukturgleichheit der Studienarme möglicherweise nicht aufrechterhalten werden konnte.

Der Endpunkt „Nierenfunktion“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Lebensqualität

In der Studie ADVOCATE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Summenscores des Short Form-36 Health Survey (SF-36) erhoben.

Während sich zu den Wochen 26 und 52 für den psychischen Summenscore (MCS) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zeigte, lag für den körperlichen Summenscore (PCS) sowohl zu Woche 26 als auch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan vor. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht einschätzbar ist.

Nebenwirkungen

Es wurden für die Auswertungen der Endpunkte der Kategorie „Nebenwirkungen“ unerwünschte Ereignisse (UE) berücksichtigt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation an Tag 1 bis Woche 60, d.h. einschließlich dem Follow-up von 8 Wochen nach Behandlungsende, auftraten.

Für die Gesamtraten der schwerwiegenden UE (SUE) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für UE zeigte sich auf Ebene der MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und der Preferred Terms (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison für die SOC „Augenerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.

Eine statistische Auswertung für schwere UE legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Die Ergebnisse zu den schweren UE sind daher nicht bewertbar.

Für SUE zeigten sich auf Ebene der SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Der Anteil der Personen mit einem „UE von Interesse“ war zwischen den Studienarmen in den durch den pharmazeutischen Unternehmer definierten Kategorien „Infektionen“, „Erhöhte Werte in Leberfunktionstests“, „Erniedrigte Leukozytenzahl“ und „Überempfindlichkeit“ ähnlich.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen vorgelegt hat, in denen Ereignisse in Bezug auf die Grunderkrankung (erfasst über den PT „Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper-positive Vaskulitis“) aus den Gesamtraten der UE, schweren UE (Grad ≥ 3), SUE und Abbrüche wegen UE herausgerechnet wurden.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Avacopan zur Behandlung Erwachsener mit schwerer aktiver GPA oder MPA liegen Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie ADVOCATE zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Prednison vor. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich als Hintergrundtherapie entweder Cyclophosphamid (gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolatmofetil) oder Rituximab, sowie gegebenenfalls Glukokortikoide.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich weder ein Vor- noch ein Nachteil.

In der Kategorie der Morbidität liegt für den patientenrelevanten Endpunkt „anhaltende Remission“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Avacopan vor, während sich für den Endpunkt „Remission“ weder Vor- noch Nachteile zeigten. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan beobachtet, wobei die klinische Relevanz dieses Effektes jedoch nicht einschätzbar ist.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 zeigte sich für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avacopan und Prednison. Für den körperlichen Summenscore wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 26 und 52 beobachtet, wobei die klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Avacopan weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Behandlungsregime, feststellen. Im Detail zeigte sich für UE auf Ebene der SOC und der PT jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison für „Augenerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich für Avacopan basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im Morbiditätsendpunkt „anhaltende Remission“ ein Zusatznutzen ableiten, der im Ausmaß als gering beurteilt wird.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Nutzenbewertung zugrunde gelegte randomisierte, kontrollierte Studie ADVOCATE wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Unsicherheiten ergeben sich vor allem aufgrund der entgegen aktueller Leitlinienempfehlungen fehlenden Erhaltungstherapie im Anschluss an die initiale Behandlung mit Rituximab.

Um die Nachhaltigkeit der Effekte, insbesondere den Erhalt der Remission, abbilden zu können, wäre auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der klinischen Experten und der Ausführungen des Public Assessment Reports der EMA (EPAR) zudem eine längere Studiendauer notwendig gewesen.

In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tavneos mit dem Wirkstoff Avacopan. Das Arzneimittel Tavneos wurde als Orphan Drug zugelassen. Avacopan 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).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden, 52-wöchigen randomisierten kontrollierten Studie ADVOCATE herangezogen, in der Avacopan mit Prednison jeweils zusätzlich zu einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Behandlungsregime verglichen wurde.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt „anhaltende Remission“ zu Woche 52 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Avacopan vor, während sich für den Endpunkt „Remission“ weder Vor- noch Nachteile zeigten. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan beobachtet, jedoch ist die klinische Relevanz nicht einschätzbar.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 zeigte sich für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avacopan und Prednison. Für den körperlichen Summenscore wurde hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 26 und 52 beobachtet, jedoch ist die klinische Relevanz nicht einschätzbar.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Avacopan weder ein Vorteil noch ein Nachteil gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Behandlungsregime, feststellen.

Unsicherheiten ergeben sich vor allem aufgrund der entgegen aktueller Leitlinienempfehlungen fehlenden Erhaltungstherapie im Anschluss an die initiale Behandlung mit Rituximab. Außerdem wäre eine längere Studiendauer notwendig gewesen, um die Nachhaltigkeit der Effekte, insbesondere den Erhalt der Remission, abbilden zu können.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema festgestellt.

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). Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher einzustufen. Die

maßgeblichen Gründe hierfür sind die Verwendung nicht nachvollziehbarer Anteilswerte und Annahmen, sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Operationalisierung einer schweren, aktiven Krankheitsform.

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. Mai 2022):

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

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

Avacopan wurde bei Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender Erkrankung, die sich als alveoläre Hämorrhagie manifestiert, die eine invasive Beatmung erfordert, und bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 15 ml/min/1,73m², 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 Post-Authorisation Safety Study (PASS) gefordert.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2022).

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.

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 einem Rituximab - oder Cyclophosphamid - Dosierungsschema</i>				
<i>Avacopan in Kombination mit Rituximab und ggf. Glukokortikoiden</i>				
Avacopan	2 x täglich	365	1	365
Rituximab	Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28 – Tage Zyklus	1	4	4
Prednisolon	1 x täglich	patienten-individuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös)⁵ und ggf. Glukokortikoiden</i>				
Avacopan	2 x täglich	365	1	365
Cyclophosphamid i.v.	Tag 1 eines 14- – 21 – Tage Zyklus	4,3 – 6,5 ⁶	1	4,3 – 6,5s
Prednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (peroral)⁵ und ggf. Glukokortikoiden</i>				
Avacopan	2 x täglich	365	1	365
Cyclophosphamid p.o.	1 x täglich	98 ⁷	1	98
Prednisolon	1 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich	1	patientenindividuell unterschiedlich

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁸

Initiale Induktionsschemata bleiben generell für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

⁵ Im Anschluss an die Behandlung mit Cyclophosphamid sollte laut Fachinformation (Tavneos, Stand 01/2022) Azathioprin oder ggf. Mycophenolatmofetil zusammen mit Avacopan eingesetzt werden. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden diese nicht berücksichtigt, da sie für das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind.

⁶ Es wird eine maximale Dauer von 13 Wochen = 91 Tage herangezogen.

⁷ Es wird eine maximale Dauer von 14 Wochen = 98 Tage herangezogen.

⁸ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Dosierung der oralen Kortikosteroide wird im Verlauf der Behandlung patientenindividuell eingesetzt und folgt keiner konkreten Standarddosierung. Aus der Gruppe der Glukokortikoide wurde aus wirtschaftlichen Gründen beispielhaft Prednisolon dargestellt mit den Wirkstärken 5 mg und 20 mg. Darüber hinaus gibt es Packungen mit einer Wirkstärke von 1 mg, 2 mg, 10 mg und 50 mg.

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 einem Rituximab - oder Cyclophosphamid - Regime</i>					
<i>Avacopan in Kombination mit Rituximab und ggf. Glukokortikoiden</i>					
Avacopan	10 mg bzw. 20 mg	30 mg	3 x 10 mg	365	1095 x 10 mg
Rituximab	375 mg/ m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4	12 x 100 mg + 4 x 500 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös)⁵ und ggf. Glukokortikoiden</i>					
Avacopan	10 mg bzw. 20 mg	30 mg	3 x 10 mg	365	1095 x 10 mg
Cyclophosphamid i.v.	15 mg/ kg KG = 1 155 mg	1 155 mg	(1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg) - 3 x 500 mg	4,3 – 6,5	(4,3 x 1 000 mg + 4,3 x 200 mg) - 19,5 mg x 500 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (peroral)⁵ und ggf. Glukokortikoiden</i>					
Avacopan	10 mg bzw. 20 mg	30 mg	3 x 10 mg	365	1095 x 10 mg
Cyclophosphamid p.o.	2 mg/kg = 154 mg	154 mg	3 x 50 mg ⁹	98	294 x 50 mg
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				

⁹ Die Tabletten sind nicht dosisgleich teilbar.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avacopan 10 mg	180 HKP	8 620,72 €	1,77 €	489,04 €	8 129,91 €
Cyclophosphamid 50 mg ¹	100 UTA	49,75 €	1,77 €	0,00 €	47,98 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	62,87 €	1,77 €	2,86 €	58,24 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,55	1,77 €	9,28 €	73,50 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	127,65 €	1,77 €	6,44 €	119,44 €
Prednisolon 5 mg ¹	100 TAB	15,40 €	1,77 €	0,33 €	13,30 €
Prednisolon 20 mg ¹	100 TAB	21,59 €	1,77 €	0,82 €	19,00 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,18 €	1,77 €	33,50 €	681,91 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,30 €	1,77 €	84,18 €	1 691,35 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, TAB = Tabletten, UTA = Überzogene Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2022

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 regelhaft Kosten 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.

¹ Festbetrag

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für 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 bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Rituximab eingeleitet wird.

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	Art der Leistung	Kosten/ Packung/ Leistung	Behandlungstage /Jahr	Jahreskosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Avacopan				
Nicht zutreffend				
Kombinationstherapie				
Rituximab	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €
	Prämedikation Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v. 1 mg/ 10 kg = 7,7 mg a 5 ILO	15,32 € ²	4	30,64 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol oral 1 000 10 TAB ⁶	0,97 € ³	4	0,97 €
	Methylprednisolon 100 mg 10 TAB	58,02 € ⁴	1 - 4	58,02 €

² Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V

³ Errechnet sich aus dem Apothekenabgabepreis von 1,06 € abzüglich 0,05 € (Abschlag nach 130 SGB V) und 0,04 € (Abschlag nach 130 a SB V).

⁴ Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V unter Berücksichtigung einer Kombination aus 40 mg + 16 mg + 4 mg 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 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

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

Am 11. Februar 2022 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.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Mai 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juni 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 7. Juli 2022 vorgelegt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Juni 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Juli 2022 20. Juli 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid)

Vom 4. August 2022

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

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

Avacopan

Beschluss vom: 4. August 2022
In Kraft getreten am: 4. August 2022
BAnz AT 06.09.2022 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Januar 2022):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil beim Endpunkt „anhaltende Remission“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail, Vorteil bei den UE der SOC „Augenerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.
<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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Mortalität

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

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	92 (55)	93 (57)	0,98 [0,81; 1,18]; 0,901
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	76 (46)	87 (53)	0,86 [0,69; 1,07]; 0,226
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	73 (44)	85 (52)	0,85 [0,69; 1,06]; 0,188
Erkrankungen des Nervensystems	71 (43)	73 (45)	0,96 [0,75; 1,23]; 0,835
Untersuchungen	69 (42)	67 (41)	1,02 [0,73; 1,31]; 0,984
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	68 (41)	80 (49)	0,84 [0,66; 1,07]; 0,188
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55 (33)	62 (38)	0,88 [0,66; 1,17]; 0,440
Gefäßerkrankungen	48 (29)	48 (29)	0,99 [0,71; 1,38]; 1,000
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	45 (27)	54 (33)	0,82 [0,59; 1,15]; 0,302
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (22)	48 (29)	0,76 [0,53; 1,10]; 0,186
Psychiatrische Erkrankungen	32 (19)	44 (27)	0,72 [0,48; 1,07]; 0,134
Erkrankungen des Immunsystems	30 (18)	41 (25)	0,72 [0,48; 1,10]; 0,162
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (16)	28 (17)	0,95 [0,59; 1,54]; 0,961
Herzerkrankungen	26 (16)	21 (13)	1,22 [0,72; 2,06]; 0,558
Augenerkrankungen	25 (15)	43 (26)	0,58 [0,37; 0,90]; 0,018
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	20 (12)	16 (10)	1,23 [0,67; 2,26]; 0,623
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (4)	16 (10)	0,39 [0,16; 0,94]; 0,044
Endokrine Erkrankungen	5 (3)	22 (13)	0,24 [0,10; 0,60]; 0,001
SUE nach Systemorganklasse (bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (13)	25 (15)	0,87 [0,52; 1,47]; 0,719
Erkrankungen des Immunsystems	14 (8)	21 (13)	0,67 [0,36; 1,25]; 0,267
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (5)	11 (7)	0,73 [0,31; 1,73]; 0,617

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

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

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

ca. 2 180 – 2 280 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid- Dosierungsschema</i>	
<i>Avacopan in Kombination mit Rituximab und ggf. Glukokortikoiden²</i>	
Avacopan	49 456,95 €
Rituximab	10 856,86 €
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Avacopan + Rituximab	60 313,81 € - 92 884,39 €
Avacopan + Rituximab + Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Zusätzlich notwendige GKV – Kosten:	101,03 €
<i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös, IV)³ und ggf. Glukokortikoiden</i>	
Avacopan	49 456,95 €
Cyclophosphamid IV	177,68 € - 294,00 €

² Aus der Gruppe der Glucocorticoide wurde beispielhaft Prednisolon dargestellt.

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

Berlin, den 4. August 2022

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

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Avacopan
(Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis,
Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid)

Vom 4. August 2022

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

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Avacopan wie folgt ergänzt:

Avacopan

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Januar 2022):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil beim Endpunkt „anhaltende Remission“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vorteil bei den UE der SOC „Augenerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	Avacopan vs. Prednison
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b

Remission

Endpunkt	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	Avacopan vs. Prednison
Remission (in Woche 26)	120 (72)	115 (70)	1,03 ^a [0,90; 1,18]; 0,239
Anhaltende Remission (in Woche 52)	109 (66)	90 (55)	1,20 ^a [1,002; 1,43]; 0,007

Endpunkt	Avacopan N = 166			Prednison N = 164			Avacopan vs. Prednison
	n	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 26/56 LS-MW (SE) ^c	n	Werte zu Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 26/56 LS-MW (SE) ^c	

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^e

Änderung zu Woche 26	150	65,8 (19,5)	9,1 (1,4)	153	63,4 (22,7)	5,5 (1,4)	3,6 [-0,1; 7,2]; 0,053
Änderung zu Woche 52	149		13,0 (1,4)	146		7,1 (1,4)	5,9 [2,3; 9,6]; 0,002 Hedges' g 0,37 [0,14; 0,60]



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Endpunkt	Avacopan N = 166	Prednison N = 164	Avacopan vs. Prednison Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert ^g
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Zusammenfassung der UE

UE	164 (99)	161 (98)	
UE Grad \geq 3	49 (30)	59 (36)	k. A.
SUE	70 (42)	74 (45)	0,93 [0,73; 1,19]; 0,667
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	27 (16)	28 (17)	0,95 [0,59; 1,54]; 0,961

UE nach Systemorganklasse (bei \geq 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	113 (68)	124 (76)	0,90 [0,79; 1,03]; 0,167
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	101 (61)	83 (51)	1,20 [0,99; 1,46]; 0,078
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	92 (55)	93 (57)	0,98 [0,81; 1,18]; 0,901
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	76 (46)	87 (53)	0,86 [0,69; 1,07]; 0,226
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	73 (44)	85 (52)	0,85 [0,69; 1,06]; 0,188
Erkrankungen des Nervensystems	71 (43)	73 (45)	0,96 [0,75; 1,23]; 0,835
Untersuchungen	69 (42)	67 (41)	1,02 [0,73; 1,31]; 0,984
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	68 (41)	80 (49)	0,84 [0,66; 1,07]; 0,188



Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55 (33)	62 (38)	0,88 [0,66; 1,17]; 0,440
Gefäßerkrankungen	48 (29)	48 (29)	0,99 [0,71; 1,38]; 1,000
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	45 (27)	54 (33)	0,82 [0,59; 1,15]; 0,302
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (22)	48 (29)	0,76 [0,53; 1,10]; 0,186
Psychiatrische Erkrankungen	32 (19)	44 (27)	0,72 [0,48; 1,07]; 0,134
Erkrankungen des Immunsystems	30 (18)	41 (25)	0,72 [0,48; 1,10]; 0,162
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (16)	28 (17)	0,95 [0,59; 1,54]; 0,961
Herzerkrankungen	26 (16)	21 (13)	1,22 [0,72; 2,06]; 0,558
Augenerkrankungen	25 (15)	43 (26)	0,58 [0,37; 0,90]; 0,018
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	20 (12)	16 (10)	1,23 [0,67; 2,26]; 0,623
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (4)	16 (10)	0,39 [0,16; 0,94]; 0,044
Endokrine Erkrankungen	5 (3)	22 (13)	0,24 [0,10; 0,60]; 0,001

SUE nach Systemorganklasse (bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (13)	25 (15)	0,87 [0,52; 1,47]; 0,719
Erkrankungen des Immunsystems	14 (8)	21 (13)	0,67 [0,36; 1,25]; 0,267
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (5)	11 (7)	0,73 [0,31; 1,73]; 0,617
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (4)	12 (7)	0,60 [0,25; 1,43]; 0,331
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2)	9 (6)	0,47 [0,16; 1,41]; 0,248
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2)	11 (7)	0,30 [0,09; 0,98]; 0,053

UE von Interesse

Infektion

UE gesamt	113 (68)	124 (76)	
Schwere UE (Grad ≥ 3)	14 (8)	14 (9)	
SUE	22 (13)	25 (15)	

Überempfindlichkeit

UE gesamt	68 (41)	70 (43)	
-----------	---------	---------	--

Erhöhte Werte in Leberfunktionstests

UE gesamt	22 (13)	19 (12)	
-----------	---------	---------	--



Erniedrigte Leukozytenzahl

UE gesamt	31 (19)	39 (24)	
-----------	---------	---------	--

- a RR und 95%-KI (Wald-Methode): Nicht stratifiziert ausgewertet.
- b einseitiger p-Wert zum α -Niveau von 0,025 signifikant: adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren.
- c mittlere Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline pro Behandlungsgruppe.
- d Unterschied der mittleren Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline zwischen den Behandlungsgruppen, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- e Höhere Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), bessere Lebensqualität (SF-36) bzw. bessere Nierenfunktion (eGFR).
- f Eine Nierenbeteiligung war operationalisiert als das Vorliegen von ≥ 1 nierenbezogenem Item im BVAS.
- g RR, 95%-KI und zweiseitiger p-Wert: nicht stratifiziert.

Verwendete Abkürzungen:

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Erwachsene mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)
ca. 2 180 bis 2 280 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Avacopan wurde bei Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender Erkrankung, die sich als alveoläre Blutung manifestiert, die eine invasive Beatmung erfordert, und bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, 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.

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:

Avacopan in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema

Avacopan in Kombination mit Rituximab und gegebenenfalls Glukokortikoiden²

Avacopan	49 456,95 €
Rituximab	10 856,86 €
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Avacopan + Rituximab	60 313,81 € – 92 884,39 €
Avacopan + Rituximab + Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten:	101,03 €

² Aus der Gruppe der Glucocorticoide wurde beispielhaft Prednisolon dargestellt.



Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös, IV)³ und gegebenenfalls Glukokortikoiden

Avacopan	49 456,95 €
Cyclophosphamid IV	177,68 € – 294,00 €
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Avacopan + Cyclophosphamid IV	49 634,63 € – 49 750,95 €
Avacopan + Cyclophosphamid IV + Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich

Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (peroral, PO)³ und gegebenenfalls Glukokortikoiden

Avacopan	49 456,95 €
Cyclophosphamid PO	143,94 €
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Avacopan + Cyclophosphamid PO	49 600,89 €
Avacopan + Cyclophosphamid PO + Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II.

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

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

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Avacopan zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopischer Polyangiitis ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Februar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Avacopan eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 16. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 8. Juli 2022 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

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 (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Avacopan
- **Handelsname:** Tavneos
- **Therapeutisches Gebiet:** Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vifor Pharma Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.05.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.06.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-02-15-D-778)

Modul 1

(pdf 387,43 kB)

Modul 2

(pdf 612,47 kB)

Modul 3A

(pdf 1,05 MB)

Modul 4

(pdf 20,45 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(pdf 59,28 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/798/>

16.05.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.05.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 1,48 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 355,12 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.06.2022
 - Mündliche Anhörung: 27.06.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.06.2022 **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

(doc 57,50 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 **07.06.2022** 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 - 2022-02-15-D-778*). 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 27.06.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.06.2022 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 August 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis)
Zugehörige Verfahren

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Juni 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, vertreten durch die: Vifor Pharma Deutschland GmbH	07.06.2022
Prof. Dr. Haller, Medizinische Hochschule Hannover	06.06.2022
Kommission Systemerkrankungen und Niere der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	06.06.2022
Prof. Dr. Schwarting, Universitätsmedizin Mainz	06.06.2022
Prof. Dr. Lamprecht, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	06.06.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.06.2022

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, vertreten durch die: Vifor Pharma Deutschland GmbH						
Herr Scott	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Götte	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau PD Dr. Schlie-Wolter	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Hardt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Haller, Medizinische Hochschule Hannover						
Herr Prof. Dr. Haller	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Kommission Systemerkrankungen und Niere der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)						
Herr Prof. Dr. Anders	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Prof. Dr. Lamprecht, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein						
Herr Prof. Dr. Lamprecht	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	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 der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH/ Vifor Pharma Deutschland GmbH

Datum	07.06.2022
Stellungnahme zu	Avacopan / Tavneos® Vorgangsnummer 2022-02-15-D-778 Stellungnahmeverfahren vom 16.05.2022
Stellungnahme von	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, "Nephrologica", vertreten durch die: Vifor Pharma Deutschland GmbH Baierbrunner Str. 29 81379 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Avacopan (Tavneos®) ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) indiziert. Die Zulassung von Avacopan zur Behandlung seltener Leiden wurde von der Europäischen Union am 19.11.2014 für GPA und MPA erteilt (EU/3/14/1373 und EU/3/14/1372) (1, 2).</p> <p>Am 15.02.2022 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer Nephrologica das Nutzendossier zu Avacopan beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Bewertung eingereicht. In drei multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien wurde Avacopan, in Kombination mit Rituximab (RTX) oder Cyclophosphamid (CYC) erfolgreich bei GPA und MPA Patienten eingesetzt. Die Studie CLEAR (CL002_168) wurde als konzeptioneller Beweis durchgeführt, während in der Studie CLASSIC (CL003_169) der Fokus auf Sicherheit gelegt wurde. In der CLASSIC-Studie (Phase II) wurde nachgewiesen, dass Avacopan selbst dann sicher erscheint, wenn es zusätzlich zu einer vollen Dosis Glukokortikoide verabreicht wurde, die bei der Behandlung von GPA und MPA eine wichtige Rolle spielen. Die Ergebnisse der CLEAR-Studie (Phase II) zeigten, dass Avacopan orales Prednison sicher und wirksam ersetzen kann. Die konfirmatorische Phase III Studie ist die ADVOCATE Studie (CL010_168), in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan zur Induktion und Aufrechterhaltung einer Remission bei AAV-Patienten bewertet wurde. Gegenstand der Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie und der CLEAR-Studie.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des Dossiers wurde vom G-BA am 16.05.2022 veröffentlicht. Nephrologica möchte hiermit insbesondere zu folgenden Aspekten Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Weil eine neue Berechnung der mittleren standardisierten Differenz in der ADVOCATE-Studie erfolgte und die CLEAR-Studie nicht bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wird, ergibt sich hieraus eine neue Ableitung des Zusatznutzens für Avacopan.2. Der Endpunkt „Rezidiv“ wird nur ergänzend dargestellt, da die Analysen nur eingeschränkt interpretierbar sind.3. Um die Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung unter der Therapie mit Avacopan deutlicher herauszustellen, wurden post hoc Analysen durchgeführt, die hiermit nachgereicht werden.4. Die erhobenen Endpunkte Nierenfunktion und Albuminurie wurden in post hoc Analysen in Zusammenhang mit den CKD-Stadien gebracht.	
<p>Weil eine neue Berechnung der mittleren standardisierten Differenz in der ADVOCATE-Studie erfolgte und die CLEAR-Studie nicht bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wird, ergibt sich hieraus eine neue Ableitung des Zusatznutzens für Avacopan.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde vom G-BA angemerkt, dass die in Modul 4 vorgelegten standardisierten Mittelwertdifferenzen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bezüglich der statistischen Signifikanz erhebliche Diskrepanzen zu den Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) aufweisen. Aus diesem Grund wurde seitens G-BA auf eine Darstellung von Hedges' g in der Nutzenbewertung verzichtet, sodass sich die klinische Relevanz des Effekts nicht beurteilen lässt. Dies betrifft die Ergebnisse der ITT-Population der ADVOCATE-Studie in den Endpunkten Glukokortikoidtoxizität, Nierenfunktion, Organschäden, gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine Lebensqualität. Die Ergebnisse der Subgruppen sind nicht betroffen, da sie nicht als MMRM-Analyse dargestellt wurden.</p> <p>Nephrologica bedankt sich für diesen Hinweis und hat daraufhin veranlasst, die erfolgten Programmierungen sämtlicher Analysen des Nutzendossiers zu überprüfen. Für die betroffenen Endpunkte wurde nun eine andere Methodik zur Berechnung von Hedges' g herangezogen, mit der die Diskrepanzen bereinigt werden. Diese Korrektur wirkt sich auf insgesamt 55 Hedges' g Werte der ITT-Population aus, die im Anhang tabellarisch aufgeführt werden (3).</p> <p>Im vorgelegten Nutzendossier sind neben der confirmatorischen Studie ADVOCATE auch die Ergebnisse der CLEAR-Studie vorgelegt worden. Basierend auf zwei klinischen Studien sollten so gleichgerichtete Effekte von Avacopan in identisch operationalisierten Endpunkten demonstriert werden. Aus Sicht des G-BA liefert die CLEAR-Studie jedoch keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die Aussagen der ADVOCATE-Studie hinausgehen. Nephrologica stimmt dieser Meinung zu. Dies bringt mit sich, dass die Bewertungen des Zusatznutzens von Avacopan nun ausschließlich auf den Ergebnissen der ADVOCATE-Studie beruhen.</p>	<p>Hedges' g wurde im Beschluss für die entsprechenden Endpunkte dargestellt.</p> <p>Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die zulassungsbegründende Phase III Studie ADVOCATE (CL010_168) herangezogen.</p> <p>Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie CLEAR (CLO02_168) vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 3-stufige Phase-II-Studie mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei Erwachsenen mit GPA, MPA oder einer renal limitierten Vaskulitis. Die CLEAR Studie liefert bei einer deutlich kürzeren Behandlungsdauer keine für die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dadurch ergibt sich eine neue Ableitung des Zusatznutzens. Im Anhang werden die Tabellen aus dem Nutzendossier erneut aufgeführt, wobei die Daten der CLEAR-Studie entfernt wurden und die neu berechneten Werte und Änderungen bei der Herleitung des Zusatznutzens in rot kenntlich gemacht sind (4). Eine detaillierte Ergebnisbeschreibung befindet sich ebenfalls in (4). Die Ableitung des Zusatznutzens der Endpunkte Remission, anhaltende Remission, frühe Remission, Rezidive, Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden, kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis, Albuminurie, Entzündungsaktivität der Niere, ANCA-Status und unerwünschte Ereignisse bleibt unverändert und findet sich im Nutzendossier.</p> <p>In der Gesamtschau wurde folgende klinische Relevanz der Effekte der betroffenen Endpunkte und damit Ableitung des Zusatznutzens bestimmt:</p> <p><u>Endpunkt Glukokortikoid-Toxizität (Tabelle 1; (4))</u></p> <p>Mit dem Glukokortikoidtoxizitätsindex (GTI) kann über die Zeit die Toxizität von Glukokortikoiden gemessen und somit Änderungen im Krankheitsbild verfolgt werden. In der ADVOCATE-Studie wurden sowohl der GTI Worsening Score als auch der GTI Improvement Score zur Bewertung der Glukokortikoid-induzierten Toxizität herangezogen. Avacopan hat im Vergleich zu Prednison die Glukokortikoidtoxizität wirksam über die Studiendauer verringert. Es liegen zugunsten Avacopans statistisch signifikante Unterschiede sowohl im GTI Worsening Score als auch im GTI Improvement Score zu den Wochen 13 und 26 vor. Weil die Effekte nicht das</p>	<p>Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die der 52-wöchigen ADVOCATE-Studie hinausgehen. Zudem hatte in der Studie eine Anpassung der Glukokortikoid-Therapie – entgegen den Vorgaben der Fachinformation, Glukokortikoide wie klinisch indiziert einzusetzen – den Abbruch der Studienmedikation zur Folge. Insgesamt wird daher die CLEAR Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Der Endpunkt „GTI“ wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erforderliche Schwellenmaß überschreiten, ist der Zusatznutzen für Avacopan im Endpunkt Glukokortikoidtoxizität nicht quantifizierbar.</p> <p><u>Endpunkt Nierenfunktion (Tabelle 2; (4))</u></p> <p>Die Nierenfunktion wurde als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) erhoben. In der ADVOCATE-Studie wurde bei der ITT-Population und Patienten mit einem CKD-Stadium 4 im Vergleich zur Baseline die eGFR unter der Therapie mit Avacopan statistisch signifikant stärker erhöht als unter der Therapie mit Prednison. Somit war eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktionseinschränkung eingetreten.</p> <p>Zu den Studienwochen 26 und 52 liegen bei der ITT-Population statistisch signifikante Effekte zugunsten Avacopans vor. Auch Patienten, die zur Baseline dem CKD-Stadium 4 zugeordnet waren, profitieren zu Woche 26 und 52 signifikant von der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Prednison. Da Hedges'g oberhalb der Zielgrößenkategorie von 0,2 bzw. bei den Ergebnissen in Abhängigkeit des CKD-Stadiums 4 sogar oberhalb von 0,4 liegt, das dazugehörige Konfidenzintervall aber nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle, wird in der Gesamtschau für Avacopan im Endpunkt Nierenfunktion ein geringer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p><u>Endpunkt Organschäden (Tabelle 3; (4))</u></p>	<p><i>Nierenfunktion (eGFR)</i></p> <p>Die Auswertung zur Nierenfunktion erhoben mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten mit Nierenbeteiligung zu Baseline (≥ 1 nierenbezogenes Item des BVAS). Durch diese-Operationalisierung bleibt unklar, ob sich bei Patientinnen und Patienten ohne Nierenbeteiligung zu Baseline im Verlauf der Studie die eGFR verschlechterte. Zudem sind die vorgelegten Analysen zum Endpunkt „Nierenfunktion“ nur eingeschränkt interpretierbar, da dieser nur bei Personen mit einer Nierenbeteiligung zu Baseline ausgewertet wurde und dadurch die durch Randomisierung erlangte Strukturgleichheit der Studienarme möglicherweise nicht aufrechterhalten werden konnte.</p> <p>Der Endpunkt „Nierenfunktion“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anhand des VDI wurde deutlich, dass die Patienten während der ADVOCATE-Studie keine gravierenden Organschäden entwickelten, weil der VDI-Gesamtscore gering und über den Studienverlauf nahezu stabil geblieben war. Die Therapie konnte somit vor der Entstehung gravierender Organschäden schützen, wobei die Wirksamkeit zwischen Prednison und Avacopan vergleichbar war. Aus dem Grund ist kein Zusatznutzen für Avacopan belegbar.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe des EQ-5D-5L Fragebogens sowohl als VAS- als auch als Index-Wert erhoben. In der ADVOCATE-Studie lagen beim VAS- und Index-Wert statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Avacopans vor. Da die Effekte das erforderliche Schwellenmaß von 0,2 überschreiten, wird in der Gesamtschau für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für Avacopan ein geringer Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p><u>Allgemeine Lebensqualität</u></p> <p>Die allgemeine Lebensqualität wurde mit Hilfe des Fragebogens SF-36 von den Patienten der ITT-Population der ADVOCATE-Studie bewertet. Die Ergebnisse belegen, dass sich unter der Behandlung mit Avacopan der Gesundheitszustand und die allgemeine Lebensqualität der Patienten deutlich und zum Teil sogar klinisch relevant verbessert hat. Außerdem lagen in verschiedenen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Der Endpunkt „Organschäden“ wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Morbiditätsendpunkt)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der ADVOCATE Studie anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life -5-Dimensions (EQ 5D-VAS) erhoben. Es zeigte sich zu Woche 26 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu Woche 52 lag hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison vor. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht einschätzbar ist.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>In der Studie ADVOCATE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Summscores des Short Form-36 Health Survey (SF-36) erhoben.</p> <p>Während sich zu den Wochen 26 und 52 für den psychischen Summscore (MCS) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kategorien sowie im Gesamtscore statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans im Vergleich zu Prednison vor. Insbesondere die körperlichen Items profitieren von der Avacopan-Behandlung. Signifikante Unterschiede wurden zu Woche 26 und 52 im körperlichen Gesamtscore, in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung und der körperlichen Funktionsfähigkeit erzielt, außerdem zu Woche 26 in den Unterscores emotionale Rollenfunktion, körperliche Rollenfunktion sowie Vitalität. In der Gesamtschau wird im Endpunkt allgemeine Lebensqualität ein geringer Zusatznutzen für Avacopan abgeleitet.</p> <p><u>Zusammenfassung der Ergebnisse</u></p> <p>Die neuen Analysen der vorgelegten Endpunkte untermauern die Wirksamkeit von Avacopan und zeigen sowohl in der Kategorie Morbidität in den Endpunkten Glukokortikoidtoxizität, Nierenfunktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch in der Kategorie Lebensqualität im Endpunkt allgemeine Lebensqualität einen Zusatznutzen von Avacopan im Vergleich zu Prednison an. Die Ergebnisse des Endpunktes Nierenfunktion wurden in weiteren post hoc Analysen (siehe unten) bestätigt. Wurde zwischen der Nierenfunktion gemessen als eGFR und der Albuminurie eine Korrelation zu den CKD-Stadien gezogen, so lässt sich ebenfalls ein geringer Zusatznutzen für Avacopan ableiten. Wie im Nutzendossier dargelegt, war Avacopan auch in den Endpunkten Rezidive und anhaltende Remission Prednison statistisch signifikant überlegen. Im neu generierten Endpunkt Cushingschwelle (siehe unten) wurde gezeigt, dass die Vergabe der Glukokortikoide deutlich und signifikant unter der Behandlung mit Avacopan reduziert werden</p>	<p>zwischen den Studienarmen zeigte, lag für den körperlichen Summenscore (PCS) sowohl zu Woche 26 als auch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan vor. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht einschätzbar ist.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich weder ein Vor- noch ein Nachteil.</p> <p>In der Kategorie der Morbidität liegt für den patientenrelevanten Endpunkt „anhaltende Remission“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Avacopan vor, während sich für den Endpunkt „Remission“ weder Vor- noch Nachteile zeigten. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan beobachtet, wobei die klinische Relevanz dieses Effektes jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 zeigte sich für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avacopan und Prednison. Für den körperlichen Summenscore wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zu</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>konnte, sodass hier ein geringer Zusatznutzen für Avacopan im Vergleich zu Prednison vorliegt. In der Kategorie Sicherheit wurde belegt, dass unter Avacopan bedeutsam weniger unerwünschte Ereignisse eingetreten waren und damit das Sicherheitsprofil von Avacopan in verschiedenen Punkten deutlich besser ausfiel als das von Prednison</p> <p>Eine zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens von Avacopan nach Endpunkten ist in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt. In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz für Avacopan bei der Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA ergibt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung zur Ableitung des Zusatznutzens von Avacopan</p> <table border="1" data-bbox="197 853 1099 1393"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Endpunkt</th> <th>Zusatznutzen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="8">Morbidität</td> <td>Therapieansprechen</td> <td>Kein Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Anhaltende Remission</td> <td>Beträchtlicher Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Frühe Remission</td> <td>Kein Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Rezidive</td> <td>Beträchtlicher Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>GTI^a</td> <td>Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden</td> <td>Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis</td> <td>Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Cushingschwelle^b</td> <td>Geringer Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Endpunkt	Zusatznutzen	Morbidität	Therapieansprechen	Kein Zusatznutzen	Anhaltende Remission	Beträchtlicher Zusatznutzen	Frühe Remission	Kein Zusatznutzen	Rezidive	Beträchtlicher Zusatznutzen	GTI ^a	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Cushingschwelle ^b	Geringer Zusatznutzen	<p>Woche 26 und 52 beobachtet, wobei die klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Avacopan weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Behandlungsregime, feststellen. Im Detail zeigte sich für UE auf Ebene der SOC und der PT jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison für „Augenerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich für Avacopan basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im Morbiditätsendpunkt „anhaltende Remission“ ein Zusatznutzen ableiten, der im Ausmaß als gering beurteilt wird.</p>
Kategorie	Endpunkt	Zusatznutzen																			
Morbidität	Therapieansprechen	Kein Zusatznutzen																			
	Anhaltende Remission	Beträchtlicher Zusatznutzen																			
	Frühe Remission	Kein Zusatznutzen																			
	Rezidive	Beträchtlicher Zusatznutzen																			
	GTI ^a	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen																			
	Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen																			
	Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen																			
	Cushingschwelle ^b	Geringer Zusatznutzen																			

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nierenfunktion ^a	Geringer Zusatznutzen	
	Albuminurie	Kein Zusatznutzen	
	Entzündungsaktivität der Niere	Kein Zusatznutzen	
	Organschäden ^a	Kein Zusatznutzen	
	ANCA-Status	Kein Zusatznutzen	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Geringer Zusatznutzen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Allgemeine Lebensqualität ^a	Geringer Zusatznutzen	
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	Beträchtlicher Zusatznutzen	
Gesamtschau der Ergebnisse		Beträchtlicher Zusatznutzen	
^a Änderung des Zusatznutzens im Vergleich zum eingereichten Nutzendossier ^b Neu generierter Endpunkt (siehe unten)			
<p>Der Endpunkt „Rezidiv“ wird nur ergänzend dargestellt, da die Analysen nur eingeschränkt interpretierbar sind.</p> <p>Diesen Aspekt führt der G-BA darauf zurück, dass bei der Operationalisierung des Endpunktes Kriterien gewählt wurden, die erst nach der Randomisierung erfasst werden können, nämlich das „Erreichen einer Remission“ und die „Zeit bis zur Remission“. Eine Aufrechterhaltung der per Randomisierung erlangten Strukturgleichheit der Studienarme könne dadurch möglicherweise nicht gewährleistet werden.</p> <p>Das Wiederauftreten der Krankheitssymptome setzt voraus, dass zuvor eine Remission eingetreten war. Um den Anteil an Patienten</p>			<p><i>Rezidive</i></p> <p>Das Auftreten von Rezidiven verbunden mit dem Auftreten einer spürbaren Symptomatik wird als patientenrelevant erachtet. Der Endpunkt „Rezidiv“ war operationalisiert als eine Verschlechterung der ANCA-assoziierten Vaskulitis nach Erreichen einer Remission in Woche 26. Die Einstufung als Rezidiv erfolgte in der ADVOCATE Studie bei Neuauftreten von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 schwerem Item im BVAS (z. B. Item „Anstieg Serumkreatinin um 30 % oder Reduktion Kreatinin-Clearance um > 25 %“) oder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einem Rezidiv zu ermitteln, mussten die Patienten zunächst zu Studienwoche 26 eine Remission erlangt haben. Dies war bei 115/164 Patienten der Prednison-Gruppe (70,1 %) und bei 120/166 Patienten der Avacopan-Gruppe (72,3 %) der Fall. Somit ist der Anteil an Patienten mit einer Remission zu Studienwoche 26 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, es lag kein signifikanter Behandlungsunterschied vor. Anschließend wurde der Anteil der Patienten und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach Erreichen der Remission in Woche 26 dokumentiert. Auch wenn diese Parameter erst nach Randomisierung erfasst werden können, so ist doch die Ausgangslage zu Studienwoche 26 zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Ein anderer Zeitpunkt zur Feststellung des Rezidivs wie z.B. zur Baseline ist aus Sicht des pU zu verzerrt, da sich die Patientencharakteristika stärker unterschieden hätten.</p> <p>Bei der explorativen Analyse der Zeit bis zum Rezidiv wurden in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant weniger Rezidive nach vorliegender Remission gemeldet (Hazard Ratio = 0,461; 95 %-KI = [0,254; 0,838]; p = 0,009). Somit konnte für den Endpunkt Rezidive unter der Behandlung mit Avacopan eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Prednison erzielt werden. Im Endpunkt Rezidive lässt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.</p> <p>An dieser Stelle gilt es zu betonen, dass Rezidive bei AAV-Patienten ein großes Problem darstellen. Die Rezidive sind für die Patienten oft lebens- oder organbedrohend und sind mit einer hohen Krankheitslast und weiteren, krankheitsbedingten Risiken verbunden. Da bei auftretenden Rezidiven hohe Dosen von systemischen Glukokortikoiden verabreicht werden, um eine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 3 weniger schweren Items im BVAS (z. B. Items „Infiltrate“, „Proteinurie“ und „Hämaturie“) oder - 1 oder 2 weniger schweren Items im BVAS an 2 aufeinanderfolgenden Visiten. <p>Eine Einstufung als Rezidiv kann demnach ausschließlich auf bildgebenden Verfahren sowie Laborparametern beruhen. Eine für Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik muss in der vorliegenden Operationalisierung nicht vorliegen. Dabei ist nicht abschätzbar, wie hoch der Anteil der Personen mit Rezidiv ist, bei denen das Rezidiv auf Basis asymptomatischer, nicht unmittelbar patientenrelevanter Befunde diagnostiziert wurde. Insgesamt traten im Studienverlauf nur wenige Rezidive auf.</p> <p>Die Analysen zum Endpunkt „Rezidiv“ sind außerdem nur eingeschränkt interpretierbar, da der Anteil der Personen mit einem Rezidiv und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs von Merkmalen, wie „Erreichen einer Remission“ und „Zeit bis zur Remission“, abhängen, die erst nach der Randomisierung erfasst werden können. Eine Aufrechterhaltung der per Randomisierung erlangten Strukturgleichheit der Studienarme kann dadurch möglicherweise nicht gewährleistet werden.</p> <p>Der Endpunkt Rezidiv wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remission zu erreichen, sind die Patienten neben der Krankheitslast zudem mit starken therapiebedingten Nebenwirkungen konfrontiert, die für mehr als die Hälfte aller Todesfälle von GPA/MPA Patienten im ersten Jahr nach Diagnose verantwortlich sind (5). Betrachtet man Zahlen aus Deutschland, so wurden in einer retrospektiven Analyse ermittelt, dass etwas 11-12 % der Patienten in drei Folgejahren nach erfolgreicher Remission ein erneutes Rezidiv erlitten (6). Mit jedem Schub der Erkrankung erhöht sich das Risiko eines terminalen Nierenversagens und erreicht bei Patienten mit Nierenbeteiligung eine Wahrscheinlichkeit von 25-35 % (7). Eine AAV-Therapie, die Rezidive verhindert oder zumindest deren Anzahl minimiert, ist daher als hoch patientenrelevant einzustufen.</p> <p>Da der Behandlungsunterschied zwischen Avacopan und Prednison signifikant und klinisch relevant ist, ist es schwer nachvollziehbar, aufgrund der genannten Kritikpunkte bei der Operationalisierung diesen patientenrelevanten Endpunkt nur ergänzend zu berücksichtigen.</p>	
<p>Um die Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung unter der Therapie mit Avacopan deutlicher herauszustellen, wurden post hoc Analysen durchgeführt, die hiermit nachgereicht werden.</p> <p>Glukokortikoide nehmen in der Therapie von GPA und MPA eine besondere Rolle ein. Zunächst werden sie hoch dosiert in der Induktionstherapie eingesetzt, weil sie schnell und effektiv eine Remission einleiten. Aus Mangel an Alternativen werden Glukokortikoide im Therapieverlauf auch niedrig dosiert in der Erhaltungstherapie verabreicht. Aufgrund der zahlreichen und hoch belastenden Nebenwirkungen hat die Verwendung von Glukokortikoiden mit gebotener Vorsicht zu erfolgen. Die Häufigkeit</p>	<p><i>Unterschreitung der Cushing-Schwelle</i></p> <p>Da der Einsatz von Glukokortikoiden, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen und Langzeitfolgen führen kann, ist die Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide, insbesondere das dauerhafte Unterschreiten der Cushing-Schwelle, im vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer Bedeutung. Die dauerhafte Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide unter die sogenannte Cushing-Schwelle wird daher als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Schwere der unerwünschten Ereignisse korrelieren im Wesentlichen mit der Dauer der Therapie und der Höhe der Dosis. Doch auch eine Langzeitvergabe bei geringer Dosierung birgt ein Risiko, das aufgrund fehlender Studien jedoch nicht evidenzbasiert ist. Bei chronischer Gabe wird ein Monitoring der Patienten empfohlen. Als Folge der immunsuppressiven und entzündungshemmenden Glukokortikoid-Wirkung besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Diabetes mellitus aufgrund der glukoneogenetischen Wirkung, für das iatrogene Cushing-Syndrom, für eine Myopathie der proximalen Muskulatur der Extremitäten, Osteoporose mit Frakturneigung wie Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper, eine Osteonekrose meist des Oberschenkelkopfes, Störungen der Wundheilung und Atrophie des subkutanen Gewebes, Thromboseneigung, Glaukome und Katarakte sowie psychische Störungen wie Depressionen oder Schizophrenie. Alle genannten Effekte sind als Nebenwirkungen von Glukokortikoiden bekannt (9-10).</p> <p>Eine AAV-Therapie, die die Gabe von Glukokortikoiden reduzieren oder sogar überflüssig machen würde, ist für die Patienten von großem Vorteil. In der ADVOCATE-Studie wurde belegt, dass mit Hilfe der Avacopan-Therapie Glukokortikoide eingespart werden können. Dies wurde im Nutzendossier in den Endpunkten Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden und kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis belegt. Insgesamt zeigt sich, dass mehr Patienten der Prednison-Gruppe nicht-studienbegleitende Glukokortikoide erhalten haben. Außerdem konnten durch die Therapie mit Avacopan die kumulative Gesamtdosis und die Vergabedauer deutlich reduziert werden. Von Tag 1 bis Tag 183</p>	<p>Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer post hoc Analysen zum Endpunkt „Cushing-Schwelle“ operationalisiert als den Anteil an Personen, bei denen die durchschnittliche Einnahme von Glukokortikoiden von $\geq 7,5$ mg/Tag zwischen Tag 1 und Woche 26 auf $< 7,5$ mg/Tag zwischen Woche 26 und Woche 52 reduziert wurde, vorgelegt.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind jedoch insgesamt widersprüchlich und werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>haben 164/164 Patienten der Prednison-Gruppe im Schnitt insgesamt 3192,5 mg (SD = 1173,76) erhalten. In der Avacopan-Gruppe waren es hingegen bei 166/166 Patienten nur ein drittel so viel, und zwar durchschnittlich 1072,9 mg (SD = 1668,51) insgesamt. Die verminderte Einnahme von Glukokortikoiden spiegelt sich auch im Glukokortikoid-Toxizitätsindex wider. Unter der Therapie mit Prednison hatten sich über die Zeit deutlich mehr Toxizitäten, gemessen als GTI Worsening Score, entwickelt als unter der Therapie mit Avacopan. Avacopan konnte im Vergleich zu Prednison die Glukokortikoid-Toxizität signifikant verringern.</p> <p>In der Nutzenbewertung gibt der G-BA an, dass die Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung unter die Cushingschwelle als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen wird. Aufgrund nicht eingereicherter Daten lässt sich jedoch nicht ableiten, bei wie vielen Patientinnen und Patienten der Einsatz der Glukokortikoide auf eine tägliche Dosierung unterhalb der Cushingschwelle von 7,5 mg/Tag Prednison reduziert werden konnte. Außerdem lässt sich nicht ableiten, wie viele Patienten vor dem Erlangen einer Remission mit mehr als 7,5 mg/Tag Prednison behandelt wurden.</p> <p>Nephrologica stimmt zu, dass eine Korrelation zur Cushingschwelle bislang nicht erfolgt ist und bedankt sich für diesen Hinweis. Die Analysen wurden nun post hoc erhoben und werden tabellarisch im Anhang dargestellt (11, 12). Damit wurde der neue Endpunkt „Cushingschwelle“ für die Nutzenbewertung von Avacopan generiert.</p> <p>Per Definition wurden nur Patienten mit einer Remission zu Woche 26 bzw. einer anhaltenden Remission zu Woche 52 gezählt, wenn sie in den vier Wochen zuvor keine Glukokortikoide eingenommen</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hatten. Der Anteil an Patienten mit einer Remission zu Studienwoche 26 lag bei 115/164 Patienten (70,1 %) in der Prednison-Gruppe und bei 120/166 Patienten (72,3 %) in der Avacopan-Gruppe. Das Ergebnis war somit zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Eine anhaltende Remission zu Woche 52 hingegen erreichten unter Avacopan statistisch signifikant mehr Patienten als unter Prednison (109/166 Patienten (65,7 %) der Avacopan-Gruppe bzw. 90/160 Patienten (54,9 %) der Prednison-Gruppe). Doch was ist mit den übrigen Patienten?</p> <p>Jeweils 5/164 Patienten (3,0 %) der Prednison-Gruppe und 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe hatten zwar eine Remission zu Woche 26 erreicht, wurden aber nicht bei den Ergebnissen berücksichtigt, weil sie innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 Glukokortikoide eingenommen hatten. Der Anteil an Patienten wiederum, die eine anhaltende Remission zu Woche 52 erreichten und innerhalb von vier Wochen vor Woche 52 Glukokortikoide einnahmen, lag bei 4/164 Patienten (2,4 %) der Prednison-Gruppe und bei 5/166 Patienten (3,0 %) der Avacopan-Gruppe. Weder zu Woche 26 noch zu Woche 52 lag ein Behandlungsunterschied vor; der Anteil an Patienten mit Remission und Glukokortikoid-Einnahme war zwischen beiden Therapien zu beiden Zeitpunkten vergleichbar. Somit wurde gezeigt, dass das Erreichen der Remission und der anhaltenden Remission von der Studienmedikation und nicht von den zusätzlich verabreichten Glukokortikoiden bestimmt war.</p> <p>Unabhängig davon, ob die Patienten eine Remission erreichten, wurden 34/164 Patienten (20,7 %) der Prednison-Gruppe und 31/166 Patienten (18,7 %) der Avacopan-Gruppe vier Wochen vor Woche 26</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Glukokortikoide verabreicht. Es liegt kein Behandlungsunterschied zu Woche 26 vor.</p> <p>Zu Woche 52 hingegen gab es statistisch signifikant mehr Patienten der Prednison-Gruppe, und zwar 41/164 Patienten (25,0 %), die unabhängig von der Remission Glukokortikoide einnehmen mussten. In der Avacopan-Gruppe waren es nur 27/166 Patienten (16,3 %). Somit konnte der Anteil an Patienten unter der Therapie mit Avacopan, die Glukokortikoide benötigten (RR = 0,65; RR 95 %-KI = [0,421; 1,005]; p-Wert = 0,0487)), deutlich reduziert werden. Ausgehend davon, dass es bei der Glukokortikoid-Einnahme um ein nicht schwerwiegendes Symptom handelt, kann für dieses Ergebnis ein geringer Zusatznutzen für Avacopan abgeleitet werden.</p> <p>Des Weiteren wurde in den post hoc Analysen der Anteil an Patienten ermittelt, bei denen die durchschnittliche Einnahme von Glukokortikoiden von $\geq 7,5$ mg/Tag zwischen Tag 1 und Woche 26 auf unterhalb der Cushingschwelle von $< 7,5$ mg/Tag zwischen Woche 26 und Woche 52 reduziert werden konnte. In der Prednison-Gruppe waren dies 9/154 Patienten (5,8 %), in der Avacopan-Gruppe sogar 22/155 Patienten (14,2 %). Somit haben statistisch signifikant mehr Patienten unter der Therapie mit Avacopan als unter der Therapie mit Prednison die Cushingschwelle unterschritten (RR = 2,43; RR 95 %-KI = [1,156; 5,104]; p-Wert = 0,0135). Weil die Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls des relativen Risikos nur knapp den Schwellenwert verfehlte, wird für dieses Ergebnis ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Avacopan abgeleitet.</p> <p>Die Ergebnisse belegen, dass unter Avacopan der Anteil an Patienten, die Glukokortikoide zu Woche 52 benötigten, statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert werden konnte. Außerdem haben</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>statistisch signifikant mehr Patienten der Avacopan-Gruppe die Cushingschwelle unterschritten. Insgesamt wird für den Endpunkt Cushingschwelle für Avacopan ein geringer Zusatznutzen abgeleitet.</p>	
<p>Die erhobenen Endpunkte Nierenfunktion und Albuminurie wurden in post hoc Analysen in Zusammenhang mit den CKD-Stadien gebracht.</p> <p>In der Nutzenbewertung hat der G-BA angemerkt, dass es sich anhand der von Nephrologica mit dem Nutzendossier eingereichten Auswertungen für den Endpunkt „Nierenfunktion“ und „Albuminurie“ nicht ableiten lässt, bei wie vielen Personen sich eine Änderung der CKD-Stadieneinteilung zeigte.</p> <p>Nephrologica bedankt sich für diesen Hinweis und hat post hoc eine Korrelation zwischen den im Dossier bislang vorlegten eGFR- und Albuminurie-Daten und den CKD-Stadien erhoben. Die Definition der CKD-Stadien in Abhängigkeit der eGFR bzw. Albuminurie basiert auf der Einteilung nach KDIGO (13). Die Ergebnisse werden hiermit nachgereicht und finden sich im Anhang (14-17).</p> <p>Zunächst wurden die Patienten zur Baseline in Abhängigkeit ihrer eGFR-Werte (ml/min/1,73 m²) den unterschiedlichen CKD-Stadien G1 (eGFR ≥ 90), G2 (60 ≤ eGFR ≤ 89), G3a (45 ≤ eGFR ≤ 59), G3b (30 ≤ eGFR ≤ 44), G4 (15 ≤ eGFR ≤ 29) bzw. G5 (eGFR < 15) zugeordnet. Je höher die Nummerierung des CKD-Stadiums bzw. je niedriger die eGFR-Werte sind, um so stärker ist die Nierenfunktion eingeschränkt. Anschließend wurde zu Woche 52 ermittelt, wie viele Patienten das CKD-Stadium zur Baseline geändert hatten, d.h. in Abhängigkeit des CKD-Stadiums zur Baseline wurde erhoben, wie viele Patienten zu Woche 52 in welche CKD-Stadien wechselten (14). Bleibt die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die nachgereichten deskriptiven Daten werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einteilung der CKD-Stadien zu Woche 52 wie zur Baseline bestehen, so ist die Nierenfunktion über die Studiendauer stabil geblieben. Hat sich das CKD-Stadium der Patienten zu Woche 52 im Vergleich zur Baseline verschlechtert, so hatte sich entsprechend auch die Nierenfunktion der Patienten verschlechtert. Wurden die Patienten wiederum zu Woche 52 einem besseren CKD-Stadium als zur Baseline zugeordnet, so hatte sich unter der Therapie bei den Patienten die Nierenfunktion verbessert.</p> <p>Ausgehend vom CKD-Stadium G1 wurden zu Woche 52 in der Prednison-Gruppe 11/152 Patienten (7,2 %) erneut dem CKD-Stadium G1 zugeordnet. Jeweils 7/154 Patienten (4,6 %) der Prednison-Gruppe befanden sich nun im CKD-Stadium G2 bzw. G3a und wiesen damit eine schlechtere Nierenfunktion als zur Baseline vor. Ausgehend vom CKD-Stadium G2 hatte sich bei 5/154 Patienten (3,3 %) der Prednison-Gruppe die Nierenfunktion hin zum CKD-Stadium G1 verbessert, während die Einteilung bei 24/154 Prednison-Patienten (15,8 %) stabil geblieben war. Bei 24/154 Patienten (15,8 %) bzw. bei 1/154 Patienten (0,7 %) der Prednison-Gruppe hatte sich die Nierenfunktion hin zum CKD-Stadium 3a bzw. 3b verschlechtert. Ausgehend vom CKD-Stadium 3a war bei 7/154 Patienten (4,6 %) der Prednison-Gruppe eine Verbesserung der Nierenfunktion zum CKD-Stadium 2 beobachtet worden. 7/154 Patienten (4,6 %) wurden wie zu Baseline zu Woche 52 erneut dem CKD-Stadium CKD 3a zugewiesen. Bei 2/154 Patienten (1,3 %) hatte sich die Nierenfunktion verschlechtert; sie wurden nun zum CKD-Stadium 3b zugeordnet. Ausgehend vom CKD-Stadium 3b zur Baseline war bei jeweils 6/154 Patienten (3,9 %) der Prednison-Gruppe eine Verbesserung in die CKD-Stadien 2 bzw. 3a erfolgt. Bei</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>11/154 Patienten (7,2 %) der Prednison-Gruppe blieb die Einteilung in das CKD-Stadium 3b auch zu Woche 52 bestehen, während es sich bei 2/154 Patienten (1,3 %) hin zum CKD-Stadium 4 verschlechtert hatte. Von den Prednison-Patienten, die zur Baseline das CKD-Stadium G4 vorwiesen, befanden sich zu Woche 52 im besseren Stadium G3b 15/154 Patienten (9,9 %) und erneut 21/154 Patienten (13,8 %) im CKD-Stadium G4. 1/154 Prednison-Patienten (0,7 %) des CKD-Stadiums G5 zur Baseline konnte unter der Therapie die Nierenfunktion verbessern und wurde zu Woche 52 dem Stadium G3b zugeordnet.</p> <p>In der Avacopan-Gruppe verblieben 11/147 Patienten wie zur Baseline auch zu Woche 52 im CKD-Stadium G1. Bei jeweils 11/147 Patienten (7,5 %) hatte sich Nierenfunktion hin zum CKD-Stadium G2 bzw. G3a verschlechtert. 1/147 Patienten (0,7 %) wechselte in das CKD-Stadium G3b. Vom CKD-Stadium G2 ausgehend trat bei 2/147 Patienten (1,4 %) der Avacopan-Gruppe eine Verbesserung zum Stadium G1 ein. Bei jeweils 19/147 Patienten (12,9 %) blieb die Nierenfunktion über die Studiendauer stabil bzw. verschlechterte sich hin zum CKD-Stadium G3a. Wiederum 5/147 Patienten (3,4 %) der Avacopan-Gruppe sind über die Zeit im CKD-Stadium G3a verblieben, während bei 3/147 Avacopan-Patienten (2,0 %) eine Verschlechterung hin zum Stadium G3b eingetreten war. Allerdings hatte sich bei 5/147 Patienten (3,4 %) bzw. bei 1/147 Patienten (0,7 %) unter der Therapie mit Avacopan eine Verbesserung hin zum CKD-Stadium G2 bzw. sogar G1 zu Woche 52 gezeigt. 15/147 Patienten (10,2 %) der Avacopan-Gruppe verblieben auch zu Woche 52 wie zur Baseline im CKD-Stadium G3b. 1/147 Patienten (0,7 %) der Avacopan-Gruppe wechselte in das CKD-Stadium G4. Jeweils 4/147</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten (2,7 %) der Avacopan-Gruppe konnten die Nierenfunktion verbessern und wurden zu Woche 52 nun in die CKD-Stadien G3a bzw. G2 eingeordnet. Bei 14/147 Patienten (9,5 %) der Avacopan-Gruppe wurde die Eingruppierung in das CKD-Stadium G4 über die Zeit gehalten. Bei 4/147 Patienten (2,7 %) wiederum lag zu Woche 52 das CKD-Stadium G5 vor. Ausgehend vom CKD-Stadium G4 zur Baseline wurde bei einigen Patienten unter der Therapie mit Avacopan eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion erzielt: 16/147 Patienten (10,9 %) befanden sich nun im Stadium G3b und jeweils 2/147 Patienten (1,4 %) im Stadium G3a bzw. sogar im Stadium G2. Zur Baseline wurde kein Avacopan-Patient dem CKD-Stadium G5 zugeordnet.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich, dass die Wirksamkeit von Prednison und Avacopan auf die Nierenfunktion mit den CKD-Stadien der Patienten zur Baseline korreliert. Ausgehend von den CKD-Stadien G1, G2, G3a und G3b war weitestgehend eine Stabilisierung der Nierenfunktion beobachtet worden, wobei die Wirkung von Prednison und Avacopan vergleichbar war. Die meisten Patienten verblieben auch nach 52 Wochen in den CKD-Stadien wie zur Baseline. Darüber hinaus wurde eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung der CKD-Stadien um eine Kategorie beobachtet. Bei den Patienten mit dem CKD-Stadium 4 zur Baseline fallen Unterschiede zwischen Prednison und Avacopan auf. Zwar war auch unter Prednison eine Verbesserung der Nierenfunktion eingetreten, jedoch nur bis in das CKD-Stadium 3b. Unter der Avacopan-Therapie hingegen konnten sogar jeweils 2 Patienten die CKD-Stadien G3a bzw. G2 erreichen. Damit war eine Verbesserung der Nierenfunktion um insgesamt 3 CKD-Stadien erzielt worden. Dies belegt, dass</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insbesondere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktionsleistung von der Therapie mit Avacopan profitieren. Eine derartige positive Wirkung auf die Nierenfunktion war unter Prednison nicht erreicht worden.</p> <p>In einer zweiten post hoc Analyse wurden die Patienten in Abhängigkeit der Albuminurie (mg/g) zur Baseline den CKD-Stadien zugeordnet: A1 (<30), A2 (30 ≤ Albuminurie ≤ 300) und A3 (> 300) (15). Je geringer die Stadieneinteilung bzw. Werte der Albuminurie ausfielen, um so besser ist die Nierenfunktion zu bewerten. Anschließend wurde ermittelt, in welche Stadien die Patienten nach der Studiendauer von 52 Wochen eingeordnet werden konnten.</p> <p>Ausgehend vom Stadium A1 zur Baseline verblieben 22/132 Patienten (16,7 %) der Prednison-Gruppe in diesem Stadium, bei 1/132 Patienten (0,8 %) wiederum trat eine Verschlechterung zum Stadium A2 ein. 11/132 Patienten (8,3 %) verblieben auch zu Woche 52 wie zur Baseline im Stadium A2. Bei 28/134 Patienten (21,2 %) hatte sich unter Prednison die Nierenfunktion hin zum Stadium A1 verbessert, bei 11/134 Patienten (8,3 %) wiederum blieb die Albuminurie über die Zeit im Stadium A2 stabil und bei 2/134 Patienten (1,5 %) war eine Verschlechterung hin zum Stadium A3 eingetreten. Ausgehend vom Stadium A3, blieben 30/134 Patienten (22,7 %) in dieser Einteilung, 29/134 Patienten (22,0 %) wechselten unter Prednison zu Woche 52 ins Stadium A2 und 9/134 Patienten (6,8 %) ins Stadium A1.</p> <p>Unter der Therapie mit Avacopan verblieben 10/125 Patienten (8,0 %) wie zur Baseline im Stadium A1; 2/125 Patienten (1,6 %)</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erlangten das Stadium A2. Waren die Patienten der Avacopan-Gruppe zur Baseline dem Stadium A2 zugeteilt, so wurden nach 52 Wochen jeweils 19/125 Patienten (15,2 %) den Stadien A1 bzw. A2 und 4/125 Patienten (3,2 %) dem Stadium A3 zuzuordnen. Ausgehend vom Stadium A3 befanden sich weiterhin 30/125 Patienten (24,0 %) unter Avacopan zu Woche 52 weiterhin in diesem Stadium, während bei dem Großteil der Patienten eine Verbesserung zu beobachten war (37/125 Patienten (29,6 %) zum Stadium A2; 4/125 Patienten (3,2 %) zum Stadium A1).</p> <p>Setzt man die Albuminurie in Korrelation mit den CKD-Stadien, so ist hinsichtlich der Wirksamkeit kein Unterschied zwischen Prednison und Avacopan festzustellen.</p> <p>Im Anhang (16) werden die oben beschriebenen Ergebnisse bestätigt, wobei hier dargestellt wurde, wie die Patienten von der Baseline ausgehend die CKD-Stadien zu Woche 52 wechselten, wenn dabei die Einteilung nach eGFR und Albuminurie kombiniert wurden.</p> <p>Somit wurde in den post hoc Analysen die im Nutzendossier bereits gezeigte positive Wirksamkeit von Avacopan auf die Nierenfunktion auch in Korrelation zu den CKD-Stadien bestätigt. Hierbei ist zu betonen, dass insbesondere Patienten im CKD-Stadium 4 unter Avacopan die Nierenfunktionsleistung bis zu über drei CKD-Stadien bis ins Stadium 2 verbessern konnten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10	<p>Anmerkung: Der pharmazeutische Unternehmer reicht mit dem Nutzendossier keinen Studienbericht (inklusive SAP und Studienprotokoll) für die CLASSIC-Studie ein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nephrologica reicht die Unterlagen hiermit nach (18-20).</p>	Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die zulassungsbegründende Phase III Studie ADVOCATE (CL010_168) herangezogen.
35	<p>Anmerkung: Es ist unklar, aus welchen Gründen der pharmazeutische Unternehmer, entgegen der Anleitungen im Manual des SF-36, keine Bildung von T-Scores vorgenommen hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nephrologica stimmt zu, dass die Normalisierung von SF-36 Rohwerten in T-Scores eine vergleichende Interpretation der Ergebnisse erleichtern würde. Die Beurteilung des absoluten Behandlungseffekts würde sich dadurch jedoch nicht verändern, und damit auch nicht die Schlussfolgerungen beim spezifischen Zusatznutzen durch die Ergebnisse des SF-36-Fragebogens.</p>	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Fresenius

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
35	<p>Anmerkung: Beim SF-36 wurden vom pharmazeutischen Unternehmer in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen keine Angaben zum Bezugszeitraum gemacht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Laut Clinical Study Report wurde der SF-36 an den Tagen 1, 29, 71, 113, 183, 274 und 365 bzw. an Tag 1 in Studienwoche 4, 10, 16, 26, 39 und 52 ermittelt. Zu Studienwoche 4 wurde das Zeitfenster auf ± 2 Tage und in den übrigen Studienwochen auf ± 3 Tage gesetzt. Außerdem wurde der SF-36 in der Nachbeobachtungsphase erhoben.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
41	<p>Anmerkung: Anzumerken ist, dass der Chi-Quadrat-Test mit der Korrektur, insbesondere bei größeren Stichproben, konservativer wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nephrologica bedankt sich für den Hinweis und möchte an dieser Stelle entgegen den Angaben im SAP korrigieren, dass für alle Endpunkte die p-Werte anhand des Chi-Quadrat Tests, für die unerwünschten Ereignisse jedoch nach dem exakten Test von Fischer berechnet und im Dossier dargestellt wurden. Die p-Werte finden sich im Anhang.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Fresenius

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
61	<p>Anmerkung:</p> <p>Seitens des pharmazeutischen Unternehmers gewählten Schema des Ausschleichens der im Rahmen der ADVOCATE-Studie angewendeten Glukokortikoid-Behandlung im Prednison-Arm (auf 0 mg/Tag innerhalb von 20 Wochen, nach 14 Wochen bereits Reduktion auf 5 mg/Tag) scheint es sich um ein rasches Vorgehen zu handeln.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im klinischen Alltag in Deutschland wird in der Tat das Ausschleichen der Glukokortikoide langsamer praktiziert. Das hier verwendet Schema spiegelt die Behandlung von AAV-Patienten in den USA wider. Es gilt anzumerken, dass die Zulassungsstudie ADVOCATE in den USA konzipiert wurde und dementsprechend sich an den amerikanischen Behandlungsmethoden orientiert hat.</p>	<p>Im Vergleichsarm erhielten die Patienten und Patientinnen zu Studienbeginn 60 mg/Tag Prednison, was über einen Zeitraum von 14 Wochen auf 5 mg/Tag reduziert und nach insgesamt 20 Wochen vollständig ausgeschlichen wurde.</p> <p>In Leitlinien^{1,2,3} wird vor allem eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosierung unter die Cushing-Schwelle als längerfristiges Ziel diskutiert. Entsprechend klinischer Experten hat sich jedoch auch das komplette Ausschleichen der Glukokortikoide als Therapieziel in der klinischen Versorgung etabliert. Insgesamt scheint es sich bei dem gewählten Glukokortikoid-Ausschleichschema im Vergleich mit den Ausführungen aktueller Leitlinien allerdings um ein schnelles Vorgehen zu handeln.</p>
61	<p>Anmerkung:</p> <p>Avacopan wurde nicht untersucht bei Patientinnen und Patienten mit einer schwerwiegenden ANCA-assoziierten Vaskulitis, die sich</p>	<p>Avacopan wurde bei Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender Erkrankung, die sich als alveoläre Hämorrhagie</p>

¹ Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-1594.

² Schirmer et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76: 77–104

³ Mendel A, et al. CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 update. *J Rheumatol* 2021;48(4):555-566.

Stellungnehmer: Fresenius

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als alveoläre Blutung manifestiert, und bei Personen mit einer eGFR unter 15 ml/min/1,73 m², die eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen. In der Fachinformation wird, der Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) folgend, darauf hingewiesen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan als Folge dessen nicht bei Personen mit schwerwiegender Erkrankung erwiesen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nephrologica möchte die Formulierung des letzten Satzes richtigstellen: Avacopan ist laut Fachinformation sehr wohl bei schwerwiegender Erkrankung zugelassen, mit Ausnahme bei Patienten, die eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen (21).</p>	<p>manifestiert, die eine invasive Beatmung erfordert, und bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 15 ml/min/1,73m², die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen, nicht untersucht.</p>

Stellungnehmer: Fresenius

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
63	<p>Anmerkung:</p> <p>Beim Endpunkt anhaltende Remission legt der pU nicht die Berechnung von RR, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz samt Konfidenzintervallen waren a priori laut SAP nicht geplant, wurden jedoch post hoc erhoben. Die Daten wurden im Dossier in Modul 4 in der Tabelle 4-47 gezeigt und finden sich ebenfalls im Anhang (22).</p>	<p>Das relative Risiko und Konfidenzintervall auf Basis einer nach den drei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustierten Analyse wurden trotz Präspezifizierung vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Da der p-Wert der adjustierten Analyse jedoch für einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Avacopan spricht, ergeben sich daraus keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

- 1) Agency EM. Public summary of opinion on orphan designation - MPA. 2015
- 2) Agency EM. Public summary of opinion on orphan designation - GPA. 2015
- 3) Numerus. Neuberechnung der Hedges'g Werte der ITT-Population bei Endpunkten basierend auf MMRM-Analysen. 2022
- 4) Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. Darstellung der Zusatznutzentabellen mit neu berechneten Hedges' g Werten. 2022
- 5) Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1036-43.
- 6) Haller HG, von Vietinghoff S, Spearpoint P, Deichmann A, Buchholz I, Schönermark MP, Rutherford P, Götte D. Hohe Krankheitslast bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis – Versorgungsdatenstudie in Deutschland. *Internist* 2022; 63:210-216
- 7) Lee T, Gasim A, Derebail VK, Chung Y, McGregor JG, Lionaki S, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(5):905-13.
- 8) Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Högglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(1):177-84.
- 9) Black RJ, Goodman SM, Ruediger C, Lester S, Mackie SL, Hill CL. A Survey of Glucocorticoid Adverse Effects and Benefits in Rheumatic Diseases: The Patient Perspective. *J Clin Rheumatol.* 2017; 23(8):416-20.
- 10) Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 237:171-96.
- 11) Chemocentryx. Post hoc analysis for the German benefit assessment. 2022
- 12) Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. Ableitung des Zusatznutzens des Endpunktes Cushingschwelle in der ADVOCATE-Studie. 2022
- 13) KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2012.
- 14) Chemocentryx. Shift from baseline to week 52 in eGFR defined chronic kidney disease (CKD) stage (ITT-population, ADVOCATE study). 2022
- 15) Chemocentryx. Shift from baseline to week 52 in albuminuria defined chronic kidney disease (CKD) stage (ITT-population, ADVOCATE study). 2022
- 16) Chemocentryx. Shift from baseline to week 52 in combined eGFR and albuminuria defined chronic kidney disease (CKD) stage (ITT-population, ADVOCATE study). 2022
- 17) Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. Post hoc Analysen zur Korrelation der Endpunkte Nierenfunktion und Albuminurie mit den CKD-Stadien in der ADVOCATE-Studie. 2022
- 18) Chemocentryx. Clinical Study Report (CL003_169). 2017
- 19) Chemocentryx. Protocol and amendments (CL003_169). 2017
- 20) Chemocentryx. SAP (CL003_169). 2016

21) Agency EM. Fachinformation Avacopan. 2022

22) Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. Endpunkt anhaltende Remission adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren. 2022

5.2 Stellungnahme Professor Haller

Datum	6. Juni 2022
Stellungnahme zu	Avacopan / Tavneos®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Haller, Medizinische Hochschule Hannover

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Haller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierte Vaskulitiden (AAV) sind komplexe Systemerkrankungen, deren individuelle Krankheitsausprägung sehr heterogen ist. Die AAV können sich im Bereich der kleinen Gefäße eines jeden Organs manifestieren, wobei GPA und MPA am häufigsten den oberen und unteren Respirationstrakt und die Nieren betreffen. Verläufe mit organlimitierter Manifestation können auftreten, häufig liegen jedoch schwere, die Organfunktion bedrohende oder vital bedrohliche Manifestationen vor. Neben Gemeinsamkeiten zeigen sich Unterschiede in Bezug auf klinische Manifestationen, ANCA-Spezifität, Pathogenese und Therapieansprechen. Allen AAV-Formen gemeinsam ist ihre Neigung zu Rezidiven, wobei das Rezidivrisiko bei der GPA am höchsten ist [1]. In den letzten Jahren hat das bessere Verständnis der Pathogenese der AAV die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze ermöglicht, zu denen Avacopan als spezifischer und aufgrund der Studiendaten vielversprechender C5a-Rezeptorblocker zählt. Durch die ANCA-bedingte Aktivierung von Neutrophilen kommt es zu einer Schädigung des Endothels vor allem kleiner Gefäße, die als nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis mit lokaler Entzündung, Gewebedestruktion und Organischämie imponiert. Glomeruläre und pulmonale Kapillaren in Niere bzw. Lunge sind dabei besonders betroffen.</p> <p>Die Nierenschädigungen sind meist irreversibel. Somit besteht für die AAV-Patienten das Risiko eines terminalen Nierenversagens, was mit jedem erneuten Rezidiv zunimmt. Nierenersatztherapien wie die Dialyse oder Nierentransplantationen sind dann die einzigen Optionen, den betroffenen Patienten noch helfen zu können. Aus Sicht der Nephrologen ist die Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Niereninsuffizienz, eine Stabilisierung oder sogar eine Verbesserung der Nierenfunktion für die AAV-Patienten hoch relevant.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Haller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gefäßschädigung aktiviert den alternativen Weg des Komplementsystems mit Bildung des Komplementspaltprodukts C5a. C5a führt über Bindung an den auf ihnen exprimierten C5a Rezeptor wiederum zu einer weiteren Aktivierung von Neutrophilen, fördert ihre Retention im entzündeten Kapillarbett und hält damit das lokale Entzündungsgeschehen selbstverstärkend aufrecht [2]. C5a verstärkt auch die T-Zell-Antwort durch Aktivierung dendritischer Zellen. Die zentrale Bedeutung von C5a wird durch die erfolgreiche Etablierung einer C5a-Rezeptor-blockierenden Therapie unterstrichen und ist die Grundlage für die vielversprechenden Daten aus der im Nutzenbewertungsverfahren analysierten ADVOCATE-Studie [3,4]. Die auf jeden individuellen Patienten zugeschnittene Therapie richtet sich nach dem klinischen Bild, das von der aktuellen Krankheitsaktivität, von existierenden Organschäden, vom eingeschätzten Risiko für Rezidive und irreversible Organschäden sowie von der Gesamtprognose und Lebensqualität geprägt wird. Bei bis zu 80% der Patienten liegt eine Nierenbeteiligung vor. Diese bestimmt im Wesentlichen die Prognose der Erkrankung. Bessere Diagnosemöglichkeiten und effektive immunsuppressive Therapien haben allerdings die einstmals fatale Prognose (mittlere Überlebenszeit von ca. 5 Monaten bei der GPA) dramatisch verbessert. Die 5-Jahres Überlebensrate liegt inzwischen bei 70–80 % und erreicht in einigen Kohorten das Niveau der Normalbevölkerung [5, 6]. Allerdings besteht im ersten Jahr nach Diagnosestellung weiterhin eine deutlich erhöhte Frühmortalität (11 %), wobei therapieassoziierte Nebenwirkungen insbesondere der Glukokortikoide als Ursache für ein Versterben im ersten Jahr der Behandlung 3-mal wahrscheinlicher sind als die direkten Folgen der Vaskulitis [7]. Aufgrund des zunehmend chronifizierten Verlaufs steigt auch das kardiovaskuläre Risiko, das insbesondere durch die Glukokortikoid-Therapie erhöht wird [8].</p>	

Stellungnehmer: Prof. Haller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insofern ist es nicht erstaunlich, dass in den letzten Jahren die Minimierung toxischer Therapieeffekte im Vordergrund stand. In der klinischen Praxis wird die GC-Dosis bei jedem Patienten auf der Basis der immunsuppressiven Erhaltungstherapie gewissermaßen titriert. Das therapeutische Dilemma besteht darin, dass die Entzündung kontrolliert, ein Rückfall oder ein Fortschreiten verhindert werden und die toxischen Wirkungen der Glukokortikoide minimiert werden soll.</p> <p>Aus diesem Grunde kommt dem Monitoring der Patienten eine große Bedeutung zu. Hier spielt die Nierenfunktion, gemessen mittels der eGFR, eine herausragende Rolle, da sie ein empfindlicher Parameter für die aktuelle Krankheitsaktivität darstellt. Die Messung des ANCA-Titers hat sich als wenig aussagekräftig erwiesen und auch die Erhebung der übrigen klinischen Parameter mittels Biopsien oder Röntgenaufnahmen sind aufgrund der Belastung des Patienten nicht als Monitoringmaßnahme handhabbar. Da bei jedem Rezidiv die therapeutischen Prinzipien wie bei einer Neuerkrankung angewendet werden, einschließlich einer hochdosierten Prednisolon-Pulstherapie, steigt die Gefahr toxischer Nebenwirkungen [9, 10].</p> <p>Zudem sinkt durch jeden Relaps die Organreserve, insbesondere der Niere, die aufgrund ihrer filigranen Struktur nicht regeneriert. Dies verdeutlicht, warum die Kontrolle der Erkrankung das oberste Therapieprinzip darstellt und gleichzeitig die therapeutische Intervention mit GC so niedrig wie möglich und so intensiv wie nötig ausfallen muss. Insofern stellt die eGFR-Messung eine unabdingbare Maßnahme dar, die eine unmittelbare Patientenrelevanz besitzt, da die Organgefährdung dadurch eingeschätzt und entsprechende, potenziell gefährdende therapeutische Maßnahmen auf der Basis der Messung eingeleitet werden müssen. Insofern sehen wir trotz des Surrogatcharakters die eGFR im vorliegenden Therapiegebiet der AAV als patientenrelevanten Endpunkt an und empfehlen die Akzeptanz</p>	<p><i>Nierenfunktion (eGFR)</i></p> <p>Die Auswertung zur Nierenfunktion erhoben mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten mit Nierenbeteiligung zu Baseline (≥ 1 nierenbezogenes Item</p>

Stellungnehmer: Prof. Haller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>desselben dem G-BA. In diesem Zusammenhang ist noch erwähnenswert, dass die US-amerikanische Food and Drug Administration und die Europäische Arzneimittelbehörde EMA in einem gemeinsamen Workshop vor kurzem beschlossen haben, eine 30-40%ige Reduktion der GFR als geeigneten Surrogatendpunkt für das klinisch relevante Fortschreiten eines Nierenversagens anzuerkennen [11]. Dieses Vorgehen ist in Einklang mit der deutschen und der europäischen Leitlinie sowie der KDIGO [12, 13, 14].</p> <p>Eine fortschreitende Abnahme der eGFR endet schließlich im Nierenversagen. Die eGFR wiederum bildet die Grundlage zur Feststellung der chronischen Nierenfunktionseinschränkung bis hin zur Niereninsuffizienz, was anhand der CKD-Stadien beschrieben wird. Die CKD-Stadien korrelieren ebenfalls mit der Albuminurie [15].</p> <p>Sowohl in der Initialphase als auch in der Erhaltungstherapie stellt das Erreichen einer effektiven Immunsuppression bei gleichzeitiger Minimierung toxischer Therapieeffekte eine anhaltende Herausforderung dar. Durch die Entwicklung von Avacopan steht jetzt ein neues Medikament zur Verfügung, das aufgrund seines spezifischen Wirkmechanismus erlaubt, die Glukokortikoid-Dosis in der Therapie der AAV signifikant und klinisch relevant zu reduzieren und möglicherweise in einzelnen Fällen komplett obsolet zu machen [4]. Die Daten der ADVOCATE-Studie zeigen signifikante und klinisch relevante Effekte bei der anhaltenden Remission nach 52 Wochen sowie beim Gesundheitszustand und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Darüber hinaus halten wir den statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Avacopan gegenüber Prednison bei der Nierenfunktion, der sich bereits in Woche 26 zeigt und sich bis Woche 52 verstärkt aus den oben genannten Gründen für Patienten relevant. Ebenfalls schätzen wir den statistisch signifikanten Vorteil, den</p>	<p>des BVAS). Durch diese-Operationalisierung bleibt unklar, ob sich bei Patientinnen und Patienten ohne Nierenbeteiligung zu Baseline im Verlauf der Studie die eGFR verschlechterte. Zudem sind die vorgelegten Analysen zum Endpunkt „Nierenfunktion“ nur eingeschränkt interpretierbar, da dieser nur bei Personen mit einer Nierenbeteiligung zu Baseline ausgewertet wurde und dadurch die durch Randomisierung erlangte Strukturgleichheit der Studienarme möglicherweise nicht aufrechterhalten werden konnte.</p> <p>Der Endpunkt „Nierenfunktion“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>In der Kategorie der Morbidität liegt für den patientenrelevanten Endpunkt „anhaltende Remission“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Avacopan vor, während sich für den Endpunkt „Remission“ weder Vor- noch Nachteile zeigten. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan beobachtet, wobei die klinische Relevanz dieses Effektes jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 zeigte sich für den psychischen Summenscore kein statistisch</p>

Stellungnehmer: Prof. Haller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Avacopan bei der Glukokortikoid-Toxizität (GTI) aufweist, als klinisch hochrelevant und bedeutsam für die Patienten ein. Insgesamt zeigt sich aus den Daten, die trotz einer hochkomplexen und vom klinischen Erscheinungsbild häufig heterogenen klinischen Situation in einer hoch-kontrollierten und sehr valide designen RCT (ADVOCATE) gewonnen wurden, dass Avacopan beträchtliche Vorteile gegenüber Prednison in klinisch und damit für Patienten höchst relevanten Kategorien besitzt und sich ein quantifizierbarer Zusatznutzen eindeutig ableiten lässt.</p>	<p>signifikanter Unterschied zwischen Avacopan und Prednison. Für den körperlichen Summenscore wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 26 und 52 beobachtet, wobei die klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Avacopan weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Behandlungsregime, feststellen. [...]</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich für Avacopan basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im Morbiditätsendpunkt „anhaltende Remission“ ein Zusatznutzen ableiten, der im Ausmaß als gering beurteilt wird.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N et al (2020) ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 6:71
2. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P et al (2007) Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 170:52–64
3. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ et al (2021) Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 384:599–609
4. Schönemarck U, Vielhauer V (2021) Strategien zur effektiven und nebenwirkungsarmen Therapie ANCA-assoziiierter Vaskulitiden, *Nephrologe* 16:360-371.
5. Flossmann O, Berden A, De Groot K et al (2011) Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 70:488–494
6. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ et al (2016) Trends in long-term outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal disease. *Arthritis Rheumatol* 68:1711–1720
7. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA et al (2010) Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 69:1036–1043
8. Robson J, Doll H, Suppiah R et al (2015) Damage in the ANCA-associated vasculitides: longterm data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 74:177–184
9. Hellmich B (2019) ANCA-associated vasculitides: state of the art. *Z Rheumatol* 78:518–528
10. Schönemarck U, Gross WL, de Groot K (2014) Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 10:25–36
11. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt K-U, Lein A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in albuminuria and eGFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the USA Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2019;75(1):84-104.
12. Hellmich B. Current guidelines on ANCA-associated vasculitides: Common features and differences. *Z Rheumatol*. 2017;76(2):133-42.
13. 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):1583-94.
14. Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:71.
15. KDIGO. Clinical practice guidelines

5.3 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Datum	06.Juni.2022
Stellungnahme zu	Avacopan / Tavneos®
Stellungnahme von	<p><i>Für die Kommission Systemerkrankungen und Niere der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie:</i></p> <p><i>Univ.-Professor Dr. Ralph Kettritz, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin Charité - Universitätsmedizin Berlin</i></p> <p><i>Professor Kirsten de Groot, Chefärztin Medizinische Klinik III (Nephrologie, Dialyse, Hypertensiologie, Rheumatologie), Klinikum Offenbach GmbH und KfH Nierenzentrum Offenbach/Main</i></p> <p><i>Professor Marion Haubitz, Chefärztin Medizinische Klinik III (Nieren- und Hochdruckerkrankungen), Klinikum Fulda</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei den ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitiden (AAV) sind vital-bedrohliche Systemerkrankungen, die sich in den kleinen Blutgefäßen manifestieren und jedes Organs befallen können. Granulomatose mit Polyangitis (GPA) und Mikroskopische Polyangitis (MPA) sind klinische AAV Entitäten und schädigen häufig die Lungen und Nieren. Allen AAV-Formen gemeinsam ist ihre Neigung zu Rezidiven, wobei das Rezidivrisiko bei der GPA am höchsten ist (1).</p> <p>Das bessere Verständnis der Pathogenese der AAV ist entscheidend für die Entwicklung neuer Therapieansätze. Durch die ANCA-induzierte Aktivierung von Neutrophilen kommt es zu einer Schädigung des Endothels und damit zur nekrotisierenden Kleingefäßvaskulitis mit Entzündung, Gewebedestruktion und Organischämie. Dabei wird der alternative Weg des Komplementsystems aktiviert und das Komplementspaltprodukts C5a generiert. C5a führt über Bindung an den C5a Rezeptor zu einer weiteren Aktivierung von Neutrophilen,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fördert ihre Adhäsion im entzündeten Kapillarbett und hält damit das lokale Entzündungsgeschehen selbstverstärkend aufrecht (2, 3). C5a verstärkt auch die T-Zell-Antwort durch Aktivierung dendritischer Zellen. Diese Erkenntnisse haben zur Entwicklung von Avacopan, einem spezifischen C5a Rezeptorblocker geführt. Die klinische Bedeutung von C5a wird durch die erfolgreiche Etablierung einer C5a-Rezeptor-blockierenden Therapie in randomisierten klinischen Studien unterstrichen und ist die Grundlage für die vielversprechenden Daten aus der im Nutzenbewertungsverfahren analysierten ADVOCATE-Studie (4).</p> <p>Bei AAV Patienten sind glomeruläre und pulmonale Kapillaren in Niere und Lunge häufig von der Vaskulitis betroffen, so dass es zu Lungenbluten und Nierenversagen kommt. Die Nierenschäden sind im Frühstadium der AAV reversibel, bei Chronifizierung des inflammatorischen Prozesses jedoch sklerosierend und damit irreversibel. Somit besteht für die AAV-Patienten das Risiko eines terminalen Nierenversagens, das mit jedem erneuten Rezidiv zunimmt.</p>	

Stellungnehmer: DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nierenersatztherapien wie die Dialyse oder Nierentransplantationen sind dann die einzigen Optionen, den betroffenen Patienten noch helfen zu können. Aus Sicht der Nephrologie ist deshalb eine Stabilisierung oder sogar eine Verbesserung der Nierenfunktion für die AAV-Patienten hoch relevant.</p> <p>Die auf jeden Patienten zugeschnittene individuelle Therapie richtet sich nach dem klinischen Bild, das von der aktuellen Krankheitsaktivität, von den befallenen Organen und vom Risiko für Rezidive sowie von der Gesamtprognose und Lebensqualität bestimmt wird. Bei bis zu 80% der Patienten liegt eine Nierenbeteiligung vor – mit prognoseverschlechterndem Effekt auf den Krankheitsverlauf. Die 5-Jahres-Überlebensrate für AAV Patienten liegt inzwischen bei 70–80 % (5). Im ersten Jahr nach Diagnosestellung besteht weiterhin eine deutlich erhöhte Frühmortalität (11 %), wobei therapieassoziierte Nebenwirkungen, inklusive durch Glukokortikoide (GC), mit einem 3-fach höheren Sterberisiko verbunden sind als die aktive Vaskulitis (6). Im Krankheitsverlauf steigt auch das kardiovaskuläre Risiko, mit</p>	

Stellungnehmer: DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Glukokortikoid-Therapie als einer der Risikofaktoren (7). Folgerichtig ist die Minimierung toxischer Therapieeffekte zunehmend in den Vordergrund gerückt. Die therapeutische Herausforderung besteht darin, dass die Entzündung kontrolliert, ein Rückfall oder ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden und die toxischen Wirkungen der Immunsuppressiva, inklusive der Glukokortikoide minimiert werden soll.</p> <p>Um diese Ziele zu erreichen ist ein Monitoring des Krankheitsverlaufes und der Organschädigungen essenziell. Hierfür spielen die Nierenfunktion, bestimmt durch die eGFR (estimated glomerular filtration rate) und die Albuminurie (ACR, Albumin-Kreatinin Ratio) eine herausragende Rolle. Die eGFR sowie die Albuminurie sind etablierte Parameter für die Einschätzung Nierenschadens.(8) Die Messung des ANCA-Titers hat sich als wenig aussagekräftig erwiesen und serielle Nierenbiopsien sind aufgrund der Patientenbelastung als Monitoring nicht geeignet. Bei jedem Rezidiv ist eine erneute Immunsuppression, einschließlich einer Prednisolon-Gabe, notwendig. Damit steigt die</p>	

Stellungnehmer: DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gefahr therapiebedingter Nebenwirkungen. Zudem sinkt durch jeden Relaps die Organreserve, insbesondere der Nieren, was zu einer weiteren eGFR Abnahme bis zur Dialysenotwendigkeit führt. Dies verdeutlicht, warum die Kontrolle der Erkrankung das oberste Therapieprinzip darstellt und gleichzeitig die therapeutische Intervention mit GC so niedrig wie möglich und so intensiv wie nötig ausfallen muss. Insofern stellt die eGFR-Messung eine zentrale Maßnahme dar, die eine unmittelbare Patientenrelevanz besitzt, da das Ausmaß und der Progress des Nierenversagen hierdurch eingeschätzt wird. Entsprechende therapeutische Maßnahmen hängen von diesem Parameter ab. eGFR Messungen sind auch deshalb besonders wichtig, da Nierenerkrankungen für den Patienten lange Zeit asymptomatisch bleiben und erst in späten Stadien mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz Beschwerden auftreten. Insofern sehen wir trotz des Surrogatcharakters die eGFR bei der AAV als hochgradig patientenrelevanten Endpunkt an und empfehlen die Akzeptanz desselben dem G-BA. Unsere Empfehlung wird durch den gemeinsamen</p>	<p><i>Nierenfunktion (eGFR)</i></p> <p>Die Auswertung zur Nierenfunktion erhoben mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) erfolgte nur bei Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Workshop der National Kidney Foundation (NKF) sowie der US-amerikanischen Food and Drug Administration und der Europäische Arzneimittelbehörde EMA unterstützt. Hier wurde beschlossen, eine 30-40%ige Reduktion der GFR als geeigneten Surrogatendpunkt für das klinisch relevante Fortschreiten eines Nierenversagens anzuerkennen (9). Die GFR Messung ist auch in der Deutschen S1 Leitlinie verankert (10). Eine fortschreitende Abnahme der eGFR endet schließlich im Nierenversagen. Die eGFR wiederum bildet die Grundlage zur Feststellung der chronischen Nierenfunktionseinschränkung bis hin zur Niereninsuffizienz (CKD Stadien 1-5). Die chronische Nierenschädigung wird neben der eGFR durch die Albuminurie charakterisiert [15].</p> <p>Sowohl in der Initialphase als auch in der Erhaltungstherapie stellt das Erreichen einer effektiven Immunsuppression bei gleichzeitiger Minimierung toxischer Therapieeffekte eine anhaltende Herausforderung dar. Durch die Entwicklung von Avacopan steht jetzt ein neues Medikament zur Verfügung, das aufgrund seines spezifischen Wirkmechanismus erlaubt, die Glukokortikoid-Dosis in der Therapie der</p>	<p>Patienten mit Nierenbeteiligung zu Baseline (≥ 1 nierenbezogenes Item des BVAS). Durch diese Operationalisierung bleibt unklar, ob sich bei Patientinnen und Patienten ohne Nierenbeteiligung zu Baseline im Verlauf der Studie die eGFR verschlechterte. Zudem sind die vorgelegten Analysen zum Endpunkt „Nierenfunktion“ nur eingeschränkt interpretierbar, da dieser nur bei Personen mit einer Nierenbeteiligung zu Baseline ausgewertet wurde und dadurch die durch Randomisierung erlangte Strukturgleichheit der Studienarme möglicherweise nicht aufrechterhalten werden konnte.</p> <p>Der Endpunkt „Nierenfunktion“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich weder ein Vor- noch ein Nachteil.</p> <p>In der Kategorie der Morbidität liegt für den patientenrelevanten Endpunkt „anhaltende Remission“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Avacopan vor, während sich für den Endpunkt „Remission“ weder Vor- noch Nachteile zeigten. Für den Endpunkt</p>

Stellungnehmer: DGfN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AAV signifikant und klinisch relevant zu reduzieren und möglicherweise in einzelnen Fällen komplett obsolet zu machen. Die Daten der ADVOCATE-Studie zeigen signifikante und klinisch relevante Effekte bei der anhaltenden Remission nach 52 Wochen sowie beim Gesundheitszustand und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (4). Darüber hinaus halten wir den statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Avacopan gegenüber Prednison bei der Nierenfunktion, der sich bereits in Woche 26 zeigt und sich bis Woche 52 verstärkt aus den oben genannten Gründen für Patienten relevant. Ebenfalls schätzen wir den statistisch signifikanten Vorteil, den Avacopan bei der Glukokortikoid-Toxizität (GTI) aufweist, als klinisch relevant und bedeutsam für die Patienten ein. Die Daten dieses RCT zeigen, dass Avacopan Vorteile gegenüber Prednison in klinischen patientenrelevanten Endpunkten besitzt und sich ein quantifizierbarer Zusatznutzen eindeutig ableiten lässt. Die NNT (numbers-needed-to-treat) für anhaltende Remission ist mit 10 bemerkenswert niedrig.</p>	<p>„Gesundheitszustand“ wurde zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan beobachtet, wobei die klinische Relevanz dieses Effektes jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 zeigte sich für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avacopan und Prednison. Für den körperlichen Summenscore wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 26 und 52 beobachtet, wobei die klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Avacopan weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Behandlungsregime, feststellen. Im Detail zeigte sich für UE auf Ebene der SOC und der PT jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison für „Augenerkrankungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich für Avacopan basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im Morbiditätsendpunkt „anhaltende Remission“ ein Zusatznutzen ableiten, der im Ausmaß als gering beurteilt wird.</p>

Literatur:

1. 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.
2. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, and Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol*. 2007;170(1):52-64.
3. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, and Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):289-98.
4. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, and Group AS. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384(7):599-609.
5. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-94.
6. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-43.
7. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoggund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):177-84.
8. Levey AS, Grams ME, and Inker LA. Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2022;386(22):2120-8.
9. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):84-104.
10. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, et al. [S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]. *Z Rheumatol*. 2017;76(Suppl 3):77-104.

5.4 Stellungnahme Professor Schwarting

Datum	06. Juni 2022
Stellungnahme zu	Avacopan / Tavneos®
Stellungnahme von	Prof.Dr.Andreas Schwarting / Universitätsmedizin Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Schwarting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind eine heterogene Gruppe systemischer Autoimmunerkrankungen, die vor allem die kleinen Gefäße befallen. Hierdurch resultieren oftmals rapid progressive, lebensgefährliche Manifestationen mit Lungen- und Nierenbeteiligung. Die Mortalität ist hoch und die Therapie stellt eine Herausforderung dar.	
Es bedarf bisher einer Kombinationstherapie aus hochdosierten Glukokortikoiden, Cyclophosphamid oder Rituximab, um eine Remission zu induzieren. Aufgrund der hohen Rezidivrate sind jedoch im Verlauf der ersten Jahre wiederholte Glukokortikoid-stoßtherapien erforderlich. Die hohe Glukokortikoid-Kumulativedosis führt zu einer erheblichen Zunahme an Komorbiditäten, Infektionen und Komplikationen (1, 2).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Schwarting

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: In der ADVOCATE Studie (3) konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Avacopan zu einer</p> <ul style="list-style-type: none"> - signifikanten Reduktion der kumulativen Glukokortikoid-Gesamtdosis und des GTI - signifikanten Verminderung von Rezidiven - zu einer signifikanten anhaltenden Remission und Lebensqualität über die Studiendauer führte. <p>Der in der Studie eingesetzte Glukokortikoid-Toxizitäts-Index (GTI) wurde 2017 entwickelt, um Änderungen der Glukokortikoid vermittelten Toxizität über die Zeit zu erfassen (4). Inzwischen wurde die klinische Relevanz und Praktikabilität des GTI in verschiedenen Kohorten und Krankheitsbildern untersucht und demonstriert (5, 6).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus klinischer Sicht stellt die Anwendung von Avacopan im Vergleich zu Prednison einen erheblichen Zusatznutzen dar.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Der Endpunkt „GTI“ wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Schwarting

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- (1) Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, Jayne D, Harper L, EUVAS Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6):1036-43.
- (2) Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N, Choy EH, Cutolo M, Da Silva JAP, Esselens G., et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(12):1560-7.
- (3) Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599-609.
- (4) Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, Buttgereit F, Choi HK, DiCaire J-F, Gelfand JM, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(3):543-6.
- (5) McDowell PJ, Stone JH, Zhang Y, et al. Glucocorticoid toxicity reduction with mepolizumab using the Glucocorticoid Toxicity Index. *Eur Respir J* 2022; 59: 2100160
- (6) Liang Y,Zeng F, Sheriff T, Wilson A, Bilgic A, Feng G, Stone JH, Murrell DF. Evaluation of the toxicity of glucocorticoids in patients with autoimmune blistering disease using the Glucocorticoid Toxicity Index: A cohort study. *JAAD Int* 2022;6:68-76.

5.5 Stellungnahme Professor Lamprecht

Datum	06.06.2022
Stellungnahme zu	Avacopan / Tavneos®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Peter Lamprecht, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Lamprecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) handelt es sich um eine schwerwiegende organ- und lebensbedrohende Erkrankung, die rasch progredient verläuft und episodisch rezidivierend auftritt. Der AAV liegt eine systemische Entzündung der kleinen Gefäße (nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis) zugrunde. Unbehandelt versterben die Patienten an der Erkrankung. Zur AAV zählen drei Subtypen, die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (1). Die Prävalenz der GPA und der MPA übertrifft die der EGPA und liegt einer neueren Untersuchung zufolge mit 210 (GPA) bzw. 46 (MPA) pro 1 Million Einwohner in Deutschland deutlich höher als in der Vergangenheit angenommen (2). Die AAV manifestiert sich in der Regel, <i>d.h.</i> bei 80-90% der Patienten, mit einer Lungen- und Nierenbeteiligung (pulmonales Syndrom) und weiteren Organmanifestationen. Infolge der Lungenbeteiligung kann es zur alveolären Hämorrhagie (Lungenblutung) mit beatmungspflichtigen Lungenversagen und</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Lamprecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nierenfunktionseinschränkung mit Nierenversagen kommen. Weitere Organmanifestationen betreffen insbesondere bei der GPA den HNO-Trakt, teilweise unter dem Bild einer destruierenden Entzündung des Nasenskeletts (Sattelnase), das Nervensystem mit zumeist peripherer Nervenbeteiligung (Polyneuropathie, Mononeuritis multiplex), die Augen und Augenhöhle sowie die Haut (Purpura, Ulzera). Die AAV geht außerdem in der Regel mit schweren, entzündungsbedingten unspezifischen systemischen Symptomen einher (1, 3). Die Erkrankung führt aufgrund des chronisch-rezidivierenden Verlaufs zu einer fortlaufenden Zunahme Vaskulitis-bedingter Organschädigungen (4). Außerdem geht die AAV unter den Bedingungen der bisherigen Therapiemöglichkeiten insbesondere bei einer Nierenbeteiligung mit einer Exzessmortalität einher (5, 6). Es besteht daher ein dringender Bedarf an neuen, effektiveren Therapien für die AAV.</p> <p>Die Nierenbeteiligung ist bei der AAV mit einer schlechten Prognose für die Patienten verbunden. In einer retrospektiven Studie in Deutschland wurde ermittelt, dass bei einer Nierenbeteiligung eine hohe</p>	

Stellungnehmer: Prof. Lamprecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mortalitätsrate von 14,4% vorliegt (6). Litten die Patienten im ersten Jahr an einer schweren Nierenbeteiligung, ist bei den AAV-Subtypen GPA und MPA bei 13% bzw. 7% der Patienten eine Nierenersatztherapie notwendig (6). Doch nicht nur die begleitenden Morbiditäten der Erkrankung, sondern auch die Behandlung selbst erhöht die Krankheitslast der Patienten, da die eingesetzten Therapien starke Nebenwirkungen haben (6, 7).</p> <p>Die Behandlung der AAV wird prinzipiell in zwei Phasen eingeteilt. Einer Induktionsphase folgt nach Eintreten einer Remission die Phase der Erhaltungstherapie. Nach Diagnosestellung werden bei einer neu-diagnostizierten AVV und bei Rezidiven entsprechend der Erkrankungsschwere und Krankheitsaktivität systemische Glukokortikoide, zytostatische Immunsuppressiva oder der B-Zell depletierende monoklonale Anti-CD20 Antikörper Rituximab verabreicht. Mit diesem Regime kann in den meisten Fällen eine Remission erzielt werden. In der Erhaltungstherapie kommen ebenfalls Glukokortikoide in niedriger Dosierung, zytostatische</p>	

Stellungnehmer: Prof. Lamprecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immunsuppressiva und Rituximab zur Anwendung. Gleichwohl treten innerhalb von 5 Jahren bei zirka 50% der Patienten Lebens- und Organbedrohliche Major- und nicht Lebens- und Organbedrohliche Minor-Rezidive auf (1). In der oben erwähnten deutschen Versorgungsdatenstudie wurde ermittelt, dass etwa 11-12% der Patienten innerhalb der ersten drei Folgejahre nach erfolgreicher Induktionsbehandlung ein Major-Rezidiv erlitten (6). Außerdem kommt es unter der Behandlung mit Immunsuppressiva zu teils schweren Infektionen, die zur Morbidität der Patienten beitragen und verlängerte Krankenhausaufenthalte bedingen (6,7). Das Vorliegen einer pulmonalen Infektion führt bei AAV-Patienten zu einer jährlichen Mortalität von 5,6% (6). Auch unter diesen Gesichtspunkten ergibt sich, wie oben bereits erwähnt, die Notwendigkeit neuer, effektiverer Therapien für die AAV mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil. Hierunter sticht insbesondere die Notwendigkeit hervor, Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen zu reduzieren (6, 7).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Lamprecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem neuen Wirkstoff Avacopan, einem oral verfügbaren C5a-Rezeptor-Antagonisten, steht ein neues, innovatives Medikament mit einem sehr spezifischen Wirkmechanismus zur Induktionstherapie von Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA in Kombination mit dem zytostatischen Immunsuppressivum Cyclophosphamid oder Rituximab zur Verfügung. In der randomisiert kontrollierten multizentrischen Phase 3-Studie ADVOCATE wurde gezeigt, dass die Gabe von Avacopan anstelle einer begleitenden Glukokortikoid-Therapie effektiv war (Non-Inferiorität von Avacopan gegenüber Glukokortikoid bezüglich des ersten primären Endpunktes Remission in Woche 26 und Superiorität von Avacopan gegenüber Glukokortikoid bezüglich des zweiten primären Endpunktes anhaltende Remission in Woche 52) und im Vergleich zum Therapiearm mit Glukokortikoid-Therapie der Glukokortikoid-Toxizitätsindex Index (GTI) signifikant reduziert wurde (8). Im Avacopan-Therapiearm traten weniger Glukokortikoid-bedingte Nebenwirkungen auf als im Glukokortikoid-Vergleichsarm (8). Der von Miloslavsky et al. (9) entwickelte GTI erlaubt die Verfolgung einer</p>	<p>In der Kategorie der Morbidität liegt für den patientenrelevanten Endpunkt „anhaltende Remission“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Avacopan vor, während sich für den Endpunkt „Remission“ weder Vor- noch Nachteile zeigten. Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan beobachtet, wobei die klinische Relevanz dieses Effektes jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Avacopan weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Prednison, jeweils in Kombination mit einem Cyclophosphamid- oder Rituximab-Behandlungsregime, feststellen. Im Detail zeigte sich für UE auf Ebene der SOC und der PT jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avacopan im Vergleich mit Prednison für „Augenerkrankungen“,</p>

Stellungnehmer: Prof. Lamprecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung oder Verschlechterung von durch Glukokortikoide hervorgerufenen Symptomen. Dies wurde bei Patienten mit einer Vaskulitis über einen zeitlichen Verlauf demonstriert (10). In der ADVOCATE Studie war die kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis im Avacopan-Behandlungsarm und die Vergabedauer der Glukokortikoide deutlich reduziert (8). Avacopan ermöglicht somit eine Reduktion der GTI und Gukokortikoid-bedingten Nebenwirkungen, die wie ober dargelegt zur Therapie-bedingten Krankheitslast beim Patienten beitragen (6, 7).</p> <p>Neben dem besseren Sicherheitsprofil wies Avacopan im Vergleich zur Glukokortikoid-Therapie in Kombination mit Cyclophosphamid oder Rituximab in der ADVOCATE Studie auch eine höhere Wirksamkeit in Bezug auf die sekundären Endpunkte Rezidiv-freies Überleben und Besserung der Nierenfunktion auf (8). Die signifikante Besserung der Nierenfunktion im Avacopan-Therapiearm im Vergleich zum Glukokortikoid-Therapiearm zeigte sich insbesondere in der Gruppe von Patienten mit der stärksten Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit</p>	<p>„Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Endokrine Erkrankungen“.</p> <p><i>Nierenfunktion (eGFR)</i></p> <p>Die Auswertung zur Nierenfunktion erhoben mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten mit Nierenbeteiligung zu Baseline (≥ 1 nierenbezogenes Item des BVAS). Durch diese Operationalisierung bleibt unklar, ob sich bei Patientinnen und Patienten ohne Nierenbeteiligung zu Baseline im Verlauf der Studie die eGFR verschlechterte. Zudem sind die vorgelegten Analysen zum Endpunkt „Nierenfunktion“ nur eingeschränkt interpretierbar, da dieser nur bei Personen mit einer Nierenbeteiligung zu Baseline ausgewertet wurde und dadurch die durch Randomisierung erlangte Strukturgleichheit der Studienarme möglicherweise nicht aufrechterhalten werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Prof. Lamprecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von <30 ml/min, also in der Patientengruppe, die am stärksten von einer drohenden Dialysepflichtigkeit bei einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion betroffen ist. Hier übertraf die Besserung der Nierenfunktion mit im Mittel 13,7 ml/min im Avacopan-Therapiearm diejenige im Glukokortikoid-Therapiearm (im Mittel 8,2 ml/min) um 5,5 ml/min (8). Dies ist ein besonders relevantes Ergebnis der ADVOCATE Studie, da hier erstmals eine signifikante Besserung der Nierenfunktion durch ein neues Medikament (Avacopan) im Vergleich zum Therapiestandard (Glukokortikoid) gezeigt wurde. In früheren AAV-Studien war die Besserung der Nierenfunktion im Therapiearm mit einem neuen Medikament im Vergleich zur Standardtherapie stets gleich (1). Es ist davon auszugehen, dass die stärkere Besserung der Nierenfunktion im Avacopan-Therapiearm mit einer verbesserten Langzeitprognose hinsichtlich der Nierenfunktion und einem geringeren Risiko hinsichtlich einer Dialysepflichtigkeit im Vergleich zur</p>	<p>Der Endpunkt „Nierenfunktion“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Lamprecht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Glukokortikoid-Therapie einhergeht. Hierüber können jedoch erst Langzeitbeobachtungsdaten Aufschluss geben.</p> <p>Statistisch signifikante Effekte wurden in der ADVOATE-Studie auch hinsichtlich der Lebensqualität erzielt. Hier zeigte sich Avacopan der Glukokortikoid-Therapie überlegen (8). Auch dies ist ähnlich wie die Besserung der Nierenfunktion ein erstmals in einer AAV-Studie für ein neues Medikament gezeigter Befund. In früheren AAV-Studien war auch die Besserung der Lebensqualität im Therapiearm mit einem neuen Medikament im Vergleich zur Standardtherapie stets gleich (1).</p> <p>Zusammengefasst weist Avacopan somit hinsichtlich seiner Effektivität und des Nebenwirkungsprofils in der Therapie von Patienten mit einer schweren aktiven GPA und MPA in Kombination mit dem zytostatischen Immunsuppressivum Cyclophosphamid oder Rituximab im Vergleich zur Glukokortikoid-Therapie einen Zusatznutzen auf.</p>	<p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des SF-36 zeigte sich für den psychischen Summenscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avacopan und Prednison. Für den körperlichen Summenscore wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 26 und 52 beobachtet, wobei die klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich für Avacopan basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im Morbiditätsendpunkt „anhaltende Remission“ ein Zusatznutzen ableiten, der im Ausmaß als gering beurteilt wird.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, Kullman J, Lyons PA, Merkel PA, Savage COS, Specks U, Kain R. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:71.
2. Hellmich B, Lamprecht P, Spearpoint P, Götte D, Deichmann A, Buchholz I, Schönermark MP, Rutherford P. New insights into the epidemiology of ANCA-associated vasculitides in Germany: results from a claims data study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:4868-4873.
3. Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, Gallacher PJ, Dhaun N. ANCA associated vasculitis. *BMJ* 2020;369:m1070.
4. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, Jayne D, Mahr A, Westman K, Luqmani R. Damage in the ANCA-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015;74:177-84.
5. Heijl C, Mohammad AJ, Westman K, Höglund P. Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *RMD Open* 2017;3:e000435.
6. Haller HG, von Vietinghoff S, Spearpoint P, Deichmann A, Buchholz I, Schönermark MP, Rutherford P, Götte D. High burden of disease in patients with ANCA-associated vasculitis: A claims data study in Germany. *Internist (Berl)* 2022;63:210-216.
7. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, Jayne D, Mahr A, Westman K, Luqmani R. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:471-81.
8. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599-609.
9. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, Buttgerit F, Choi HK, DiCaire JF, Gelfand JM, Heaney LG, Lightstone L, Lu N, Murrell DF, Petri M, Rosenbaum JT, Saag KS, Urowitz MB, Winthrop KL, Stone JH. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:543-546.
10. Ehlers L, Wiebe E, Freier D, Hermann S, Miloslavsky E, Zhang Y, Buttgerit F, Stone JH. AB1310: Prospective use of the glucocorticoid toxicity index in a cohort of vasculitis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019; 78(Suppl 2):2117-8.

5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	7. Juni 2022
Stellungnahme zu	Avacopan (Tavneos)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin <i>Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Mai 2021 eine von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Avacopan (Tavneos) von Vifor Pharma Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Avacopan ist in Kombination mit einem Rituximab oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer schweren aktiven Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischen Polyangiitis (MPA) zugelassen. In der Bewertung der G-BA Geschäftsstelle werden die Ergebnisse der zulassungsbegründeten Phase-III-Studie berücksichtigt. In der zusammenfassenden Darstellung werden signifikante positive Effekte bei der Morbidität (anhaltende Remission, Gesundheitszustand EQ-5D-VAS nach 52 Wochen) sowie in der Lebensqualität (körperlicher Summenscore) ausgewiesen. Der Zusatznutzen für das Orphan Drug Avacopan gilt durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller sieht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. Glukokortikoid-Toxizität) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Avacopan (D-778)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Juni 2022

von 11:00 Uhr bis 12:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, vertreten durch Vifor Pharma Deutschland GmbH:**

Herr Scott

Herr Dr. Götte

Frau Dr. Schlie-Wolter

Herr Dr. Hardt

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover:**

Herr Prof. Dr. Haller

Angemeldeter Teilnehmender der **Kommission Systemerkrankungen und Niere der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Anders

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Schleswig-Holstein:**

Herr Prof. Dr. Lamprecht

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Gemeinsamen Bundesausschuss, Unterausschuss Arzneimittel. Wir haben Montag, wieder Anhörungstag. Wir sind jetzt bei der Anhörung Avacopan in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung der GPA und der MPA. Basis bei dieser Markteinführung als Orphan ist eine Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16. Mai dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Fresenius Medical Care, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, als Kliniker Herr Professor Haller von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Professor Lamprecht vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Herr Professor Schwarting von der Universitätsmedizin Mainz sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Es müssten anwesend sein für Fresenius Herr Scott, Herr Dr. Götte, Frau Dr. Schlie-Wolter und Herr Dr. Hardt, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Haller, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Anders, vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Herr Professor Lamprecht und Herr Bussilliat für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ist sonst noch jemand hier, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht in die wesentlichen Punkte zum Wirkstoff und Anwendungsgebiet einzuführen. Dann gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Götte. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre freundliche Begrüßung und die einleitenden Worte. Zu Beginn möchte ich unser Team seitens Vifor vorstellen. Mit mir sind heute anwesend Herr Dr. Thomas Hardt, Leiter des Bereiches Market Access, Herr Martin Scott, er wird statistische Fragen beantworten, sowie Frau Privatdozentin Dr. Sabrina Schlie-Wolter. Sie wird weitergehende Fragen zum Nutzendossier beantworten. Mein Name ist Dr. Dieter Götte. Ich verantworte den Bereich Medizin für seltene Erkrankungen bei uns im Haus.

In der heutigen Anhörung geht es um den Wirkstoff Avacopan, der als Orphan Drug in Kombination mit einem Rituximab oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis, kurz GPA, oder mikroskopischer Polyangiitis, kurz MPA, zugelassen ist. GPA und MPA sind Entitäten der ANCA-assoziierten Vaskulitis, eine chronisch, rezidivierend auftretende Autoimmunerkrankung, die die kleinen Blutgefäße schädigt. Bei dieser Erkrankung führen bestimmte fehlgebildete Antikörper aus der Gruppe der ANCA-Autoantikörper zu einer permanenten Überaktivierung von Abwehrzellen, insbesondere den neutrophilen Granulozyten, die in der Folge eine Entzündung und Vernarbung des Gefäßsystems verursacht und damit Schäden in den betroffenen Organen herbeiführt.

Dies wiederum kann die Funktion lebenswichtiger Organe beeinträchtigen und zu schweren Schäden bis hin zum totalen Organversagen führen. In bis zu 80 Prozent der Fälle werden die Nieren betroffen. Aber auch die Atemwege, Herz, Nervensystem, Magen-Darm-Trakt, der Hals-Nasen-Ohren-Bereich, das Auge oder die Haut können betroffen sein. Unbehandelt verlaufen GPA und MPA rasch progredient und führen bei circa 80 Prozent der Patienten innerhalb von zwei Jahren zum Tod. Es handelt sich um eine Systemerkrankung. Deshalb gehören Allgemeinbeschwerden wie Abgeschlagenheit bis zur Fatigue, Müdigkeit, allgemeine Schwäche und häufig rheumatische Beschwerden zum Symptomenspektrum. Hinzu kommen

spezifische Symptome der befallenen Organe. Da fast immer die Nieren und/oder die Atemwege betroffen sind, leiden Patienten mit schwerem Verlauf unter Luftnot, Lungenbluten, Erstickungsgefühl sowie unter Symptomen, die auf eine schwere Nierenschädigung zurückzuführen sind, bis hin zum kompletten Nierenversagen.

Bei schwerer GPA und MPA sind hochdosierte Glucocorticoide, die in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid, gefolgt von Azathioprin gegeben werden, aktuell die empfohlenen Behandlungsoptionen. Ziel der Behandlung ist es, eine schnelle und anhaltende Remission zu erreichen, um damit eine weitere Krankheitsprogression zu verhindern oder zumindest zu verzögern. Allerdings sind Glucocorticoide mit teils schweren Nebenwirkungen assoziiert. Heute verstirbt die Mehrzahl der Patienten an schweren Infektionen, die mit den verwendeten hohen Glucocorticoid-Dosen assoziiert sind. Darüber hinaus sprechen zehn bis 15 Prozent der Patienten nicht auf die aktuell verfügbaren Therapien an, und circa zehn Prozent der Patienten versterben trotz Behandlung innerhalb eines Jahres.

Die Behandlung wird bei jedem Patienten individuell angepasst. Sie ist abhängig vom Erkrankungsstadium, der generellen körperlichen Verfassung des Patienten sowie dem Ansprechen auf die Therapien und assoziierten Nebenwirkungen. Eine Heilung ist mit aktuell verfügbaren Therapieoptionen nicht möglich. Bisher gibt es keine Therapie, die den Circulus vitiosus aus der Überaktivierung von Immunzellen und dem chronischen Auftreten von Rezidiven unterbrechen kann. Jedes Rezidiv schädigt das oder die betroffenen Organe und führt zu weiterem Funktionsverlust. Deshalb ist eine Therapie, die Rezidive nachhaltig verhindert, von so großer Bedeutung für die Patienten.

Daher besteht ein dringender Bedarf an neuen Therapieoptionen, die eine schnelle und anhaltende Krankheitsremission erreichen und gleichzeitig Rezidive verhindern. Primäres Therapieziel ist die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten. Dabei sollte der Einsatz von Glucocorticoiden weitestgehend reduziert werden, um mögliche schwere Nebenwirkungen wie Infektionen, Diabetes, Osteoporose oder psychische Symptome zu vermeiden. Avacopan ist ein oral zu verabreichender Komplement-Inhibitor, der über einen neuen und spezifischen Wirkmechanismus verfügt. Avacopan blockiert spezifisch den Komplement C5a-Rezeptor, der in der ANCA-assoziierten Vaskulitis hauptsächlich für die Aktivierung von neutrophilen Zellen verantwortlich ist.

Avacopan wurde in der randomisierten, aktiv kontrollierten und doppelblinden Phase-III-Studie ADVOCATE an 330 Patienten untersucht. Besonders hervorzuheben ist, dass die Substanz in den patientenrelevanten Endpunkten anhaltende Remission und Reduzierung von Rezidiven einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber dem Vergleichsarm mit Prednison gezeigt hat, was einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Relevant ist weiterhin, dass mit Avacopan der Kortisonbedarf für die Remissionsinduktion deutlich gesenkt werden konnte. So haben statistisch signifikant mehr Patienten unter der Therapie mit Avacopan die kritische Cushing-Schwellendosis von Prednison unterschritten. Es traten darüber hinaus unter Avacopan statistisch signifikant weniger durch Glucocorticoide induzierte Nebenwirkungen, gemessen als Glucocorticoid-Toxizitätsindex, GTI, auf.

Die Nierenfunktion konnte unter Avacopan nicht nur stabilisiert, sondern auch verbessert werden. In Post-hoc-Analysen, die im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht wurden, konnte gezeigt werden, dass unter Avacopan bei einem Teil der Patienten eine Verbesserung der CKD-Stadien um drei Stadien erreicht wurde. Weiterhin lag eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität vor. Sowohl in der gesundheitsbezogenen als auch in der allgemeinen Lebensqualität war Avacopan Prednison statistisch signifikant überlegen. Außerdem wurde eine bedeutsame Vermeidung schwerer Nebenwirkungen erzielt und damit eine gegenüber Prednison bisher nicht erreichte relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Avacopan. In keinem Endpunkt war Avacopan Prednison statistisch signifikant unterlegen.

Ich fasse zusammen: In Anbetracht der hohen Effektivität bezüglich der Verbesserung bzw. Stabilisierung der patientenrelevanten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem deutlich besseren und zuvor nicht erreichten Sicherheitsprofil im Vergleich mit Prednison ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avacopan bei der Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Götte, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Herr Götte hat zum Krankheitsbild und Krankheitsverlauf einiges ausgeführt. Gleichwohl, Herr Professor Haller, Herr Professor Anders, Herr Professor Lamprecht, interessiert mich, wie man sich den typischen Krankheitsverlauf einer GPA und MPA vorstellen muss und welche Therapieziele bei der Behandlung verfolgt und als regelhaft erstrebenswert festgelegt werden. Dann die Detailfrage: Welchen Stellenwert hat die eGFR im Krankheitsverlauf? Vielleicht können Sie uns, bevor wir in die Diskussionsdiskussion gehen, ein Stück weit mitnehmen. Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Herr Haller, Sie können beginnen. Die anderen heben virtuell bitte die Hand oder schreiben im Chat eine Wortmeldung. Bitte schön, Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Herzlichen Dank. – Ich fange einmal an, aber andere werden sich genauso gut dazu äußern können. Ich bin von der Medizinischen Hochschule Hannover, war die letzten 20 Jahre dort Direktor und Abteilungsleiter. Davor war ich lange Jahre in Berlin-Buch in einem Zentrum für Vaskulitis-Erkrankungen. Das haben wir in Hannover weitergeführt. Wir haben weit über die Grenze von Hannover hinaus sehr viele Patienten betreut. Ich kenne diese Patienten seit mehr als 40 Jahren. Herr Götte hat das schön zusammengefasst. Der klassische Patient kommt und hat Atemprobleme, bronchiale Probleme. Viele Patienten haben eine lange Leidensgeschichte mit HNO-Problemen hinter sich, die zuerst nicht diagnostiziert wurden. Dann ist es die Niere. Deshalb sehen Nierenspezialisten wie ich diese Patienten häufig mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, häufig mit einem akuten Nierenversagen und schweren allgemeinen Symptomen, sehr kranke Patienten, Notfallpatienten, bei denen der Entzündungsprozess mit hohen Dosen von Kortison und Immunsuppression unterbrochen wird.

Damit gelingt es uns, das bei vielen Patienten einzufangen, aber auf Kosten von sehr viel Toxizität. Wir bringen jedem Medizinstudenten bei, dass bei den Patienten immer diese Balance zwischen der Toxizität der Medikamente zu halten ist. Man braucht sie, man braucht sie in hohen Dosierungen. Deshalb ist es für uns mit der Einführung eines Komplement-Inhibitors so, dass wir jetzt diesen Weg der Hemmung viel spezifischer machen können. Die ersten Daten deuten darauf hin, dass sich das viel besser auswirkt. Die Vorstellung, dass wir diese schwerkranken Patienten in der Zukunft mit etwas behandeln können, womit wir keine Kortison-Toxizität mehr befürchten müssen, ist für uns richtig bahnbrechend und hochsignifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Haller. – Herr Anders oder Herr Lamprecht, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Ich kann das gern ergänzen. Grundsätzlich unterscheiden wir zwei Behandlungsphasen bei den ANCA-Vaskulitiden. Die erste hat Herr Haller geschildert. Das sind Patienten, die eigentlich schwerkrank in die Klinik kommen und dann um die Erkrankungsaktivität akut zu reduzieren immer noch mit hohen Dosen von Steroiden behandelt werden. Bisher gibt es dazu keine Alternative. Auch wenn die Studien der letzten Jahre gezeigt haben, dass man mit weniger Kortison auskommt, als das vielleicht noch vor zehn Jahren üblich war, sind es immer noch Steroid-Dosen, die wesentliche Toxizität verursachen und insbesondere für infektiöse Komplikationen verantwortlich sind, vor allem in den ersten Monaten der Behandlung.

Dann gibt es eine chronische Behandlungsphase, in der man vor allem die Rezidive fürchtet. Es gelingt in den meisten Fällen – wir haben es gehört, 85 Prozent der Patienten –, die akute Situation mit den bisher verfügbaren Therapien gut unter Kontrolle zu bringen, aber dann die Gefahr der Rezidive. Diese Phase ist aber, glaube ich, in der Studie, die ein Jahr gedauert hat, nicht gut abgebildet. Wir reden vor allem über die erste Phase, die ersten Monate, das erste Jahr. Hier die Steroide signifikant zu reduzieren, ist in der Studie überzeugend gezeigt worden und hat einen großen klinischen Stellenwert hinsichtlich folgestationärer Aufnahmen wegen infektiöser Komplikationen, Morbidität und Mortalität. Das hat Herr Haller schon erwähnt, insofern kann ich mich seiner Einschätzung nur anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Anders. – Herr Lamprecht, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Ich möchte noch ergänzen: Die Erkrankung als solches ist nach wie vor durch eine Exzess-Mortalität gekennzeichnet. Auch mit unseren modernen Immunsuppressiva, die uns bisher zur Verfügung gestanden haben, sehen wir eine Exzess-Mortalität, die ungefähr das Zweieinhalbfache gegenüber der Normalbevölkerung beträgt. Wir sprechen hier von Patienten, deren Erkrankung sich hauptsächlich in der Mitte ihres Lebens manifestiert, die an und für sich quoad vitam noch viele Jahre vor sich hätten. Die Exzess-Mortalität kommt im ersten Jahr hauptsächlich durch die Vaskulitis selbst, also der aktiven Vaskulitis, zustande und zum zweiten durch die Infektionen. Das ist durch meine Kollegen schon hervorgehoben worden. Die Infektionen sind wiederum bedingt durch die hohen Glucocorticoid-Dosen, die hier primär verwandt werden müssen, wohingegen wir zum ersten Mal unter der Gabe von Avacopan eine Besserung der Infektionsraten in der Therapie sehen.

In den Folgejahren wird die Exzess-Mortalität durch die Infektionen fortgetragen, aber auch durch die kardiovaskuläre Mortalität, die sich dort bedingt aufzeigt. Was auch relevant ist: In den Folgejahren akkumuliert sowohl die Schädigung durch die vorausgegangene Vaskulitis, also das, was wir als Vasculitis Damage in der Folge der Vaskulitis sehen – hier spielt die Nierenfunktion eine wesentliche Rolle – und darüber hinaus die durch die Immunsuppression zustande kommende Damage-Situation, also im Wesentlichen durch die Glucocorticoide zustande gekommene Damage.

Bevor sich Herr Haller dort gleich einklinkt, will ich noch einmal auf die Nierenfunktion zu sprechen kommen. Die ADVOCATE-Studie ist die erste Studie, die im Vergleich zur Standardtherapie aufzeigt, dass wir eine wesentliche Besserung der renalen Funktion in dem Avacopan-Therapiearm gesehen haben, die für die Folgejahre für die Patienten erheblich von Bedeutung sein wird, weil hierdurch weniger Patienten dialysepflichtig werden werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lamprecht. – Jetzt habe ich noch eine Zwischenmeldung von Herrn Professor Haller, dann kommt Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, mit einer Frage. Bitte schön, Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Herzlichen Dank. – Ich wollte noch hinzufügen, weil es um die klinische Einschätzung geht: Das ist die Erkrankung, bei der wir am meisten Kortison einsetzen, nicht nur in der initialen Phase, wirklich im Gramm-Bereich, sondern dann versuchen wir, die Erkrankung nicht wieder zum Ausbruch kommen zu lassen, sodass wir im Zweifelsfall über einen längeren Zeitraum sehr hohe Kortisondosen geben. Das müssen wir auch, damit wir mit den Patienten auf der sicheren Seite sind. Ich habe schon darauf hingewiesen, dass wir diesen Weg dort haben. Gerade bei dieser Erkrankung ist die Toxizität sehr hoch, weil wir so viel geben müssen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Haller. – Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag. – Ich habe eine ganze Latte von Fragen, fange aber mit der ersten an. Das war auch eine Frage von Ihnen, Herr Hecken, die konkreten Behandlungsziele in dieser Situation, in der sich die Patienten mit einer schweren aktiven Vaskulitis befinden, in denen erst einmal eine Remission erzielt werden muss. Da habe ich die Frage: Ist die Definition oder Operationalisierung der Remission, wie sie in dieser Studie gewählt wird, nicht sehr sportlich? Die Patienten werden zumindest im Vergleichsarm mit relativ hohen Dosen von Prednison behandelt, dann innerhalb von 20 Wochen auf vorzugsweise Null heruntertitriert. Die Remission ist jetzt so definiert, dass sie ein BVAS von Null erreichen müssen, keine Krankheitsaktivität und kein Kortison mehr bekommen dürfen, zumindest nicht im Rahmen der Behandlung dieser Grunderkrankung. Sie können bis zu einer gewissen Grenze, so habe ich es verstanden, Kortison zur Behandlung von allergischen Reaktionen oder einer Nebennierenrindeninsuffizienz bekommen. Aber hier ist das Ziel Null Milligramm Prednisonäquivalent angestrebt.

Wenn man sich die EULAR-Leitlinie – die stammt zwar aus dem Jahr 2007, aber eine aktuellere gibt es nicht – mit den Empfehlungen zur Planung von Studien in diesem Anwendungsgebiet anschaut, wird empfohlen, dass man hier eine Prednisondosis unterhalb der Cushing-Dosis von 7,25 Milligramm in diese Definition hineinnimmt. Deshalb die Frage: Ist das hier nicht ein etwas sportliches Ziel, das man sich gesetzt hätte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Erste Frage, erste Antwort Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Die EULAR-Richtlinie, auf die Sie hingewiesen haben, ist eine Notlösung gewesen. Das ist eine Notlösung, weil wir uns zu dem Zeitpunkt nicht vorstellen konnten, dass wir Kortison tatsächlich richtig ersetzen können, das heißt, ein Medikament zu haben, von dem wir – Es ist in Untersuchungen vorher gezeigt worden, dass man tatsächlich Kortison herausnehmen kann. Es ist wichtig noch einmal darauf hinzuweisen: Wir fürchten diese kumulative Toxizität. Das addiert sich über den Krankheitsverlauf und das Leben der Patienten. Aber wie gesagt: Ursprünglich konnte man sich das nicht vorstellen. Für uns als Kliniker ist klar kein Kortison das Ziel, nicht ein wenig, sondern kein Kortison.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Haller. – Ergänzungen? – Ich sehe Herrn Professor Lamprecht.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Das Ziel kann man jetzt nicht mehr als sportlich bezeichnen. Die Vergleichsstudie, die man heranziehen müsste, ist die RAVE-Trial, die schon 2010 publizierte Studie zur Gabe von Rituximab plus Steroide in der Remissionsinduktion im Vergleich zur damaligen Standardtherapie Cyclophosphamid plus Fortsetzung mit Azathioprin und Glucocorticoiden. Auch in der Studie ist schon die Steroidreduktion auf null innerhalb von 24 Wochen angestrebt worden. Das ist der eigentliche Vergleichsarm, der für die ADVOCATE-Studie für den Standard of Care relevant gewesen ist.

Das heißt, das Kortison auf null zu bringen, versuchen wir, wie es Herr Haller ausgeführt hat, eigentlich immer und schon seit Jahren. Das schlägt sich jetzt in dem Update der EULAR-Richtlinien zu den Therapieempfehlungen der ANCA-assoziierten Vaskulitis nieder, wie sie Anfang des Monats in Kopenhagen vorgestellt worden ist. Dort wird ebenfalls empfohlen, die Glucocorticoid-Dosis innerhalb von sechs Monaten zu reduzieren und nach Möglichkeit auf null Milligramm herunterzubringen. Das heißt, diese Glucocorticoid-Reduktion, wie sie in der ADVOCATE-Studie abgebildet ist, stellt den Standard of Care dar und ist in der Hinsicht nichts Außergewöhnliches mehr und daher auch nicht als sportlich zu bezeichnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lamprecht. – Herr Anders, okay, oder haben Sie noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Ich kann das nur ergänzen. Natürlich wird die Therapie personalisiert, und es gibt Patienten, bei denen man besonders in Sorge ist, auch die letzten

Milligramm Kortison zu belassen. Das sind insbesondere Diabetiker, übergewichtige Patienten, Patienten mit Hochdruck oder die, die schon infektiöse Komplikationen hatten. Aber das Vorhergesagte gilt natürlich. Das Therapieziel gilt für alle, möglichst steroidfrei auszukommen. Aber bei manchen Patienten ist es besonders ärgerlich, wenn das nicht gelingt.

Ich möchte auch meinen, dass das Studiendesign der ADVOCATE-Studie sicherlich dem speziellen Wirkmechanismus des Komplement-Inhibitors geschuldet ist, der insbesondere geeignet ist, das Kortison in seiner antientzündlichen Funktion zu ersetzen. Das hätten wir vielleicht mit einem anderen Medikament nicht so machen müssen. Aber bei diesem Medikament ist insbesondere die Potenz gegeben, die spezifischen antientzündlichen Effekte des Kortisons zu ersetzen. Das zeichnet dieses Medikament gegenüber anderen Immunsuppressiva aus, die ihre Wirkung vor allem in Milz und Lymphknoten entfalten und nicht im entzündeten Organ selber. Aber das ist insbesondere bei der Komplement-Blockade der Fall. Die Wirkung wird sicherlich vor allem am Ort der Entzündung sein. Das unterscheidet dieses Medikament von anderen Immunsuppressiva, die vor allem in den Lymphorganen ihre Wirkung entfalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Anders. – Frau Wenzel-Seifert, Sie haben wieder das Wort. Danach kommt Herr Niemann, wenn Sie Ihre Fragen abgeschlossen haben.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zum Einsatz des Prednisons im Interventionsarm. Es ist nicht so, dass da gar kein Prednison gegeben wurde. Es sind insgesamt über den Studienverlauf 1 000 Milligramm gegeben worden. Dazu gibt es eine Abbildung im EPAR, das ist da als Prednisongabe festgehalten, die nicht im Rahmen der Behandlung der Patienten in diesem Anwendungsgebiet erfolgt. Richtig verstanden habe ich das nicht. Ist es so, dass diese 1 000 Milligramm tatsächlich die Prednisondosis waren, die die Patienten zur Behandlung ihrer Nebennierenrindeninsuffizienz oder von allergischen Reaktionen bekommen haben? Das sind keine Rescue-Therapien, die letztendlich erforderlich waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Ich habe als erstes Herrn Götte und dann Herrn Haller. Herr Götte, bitte, vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Vielen Dank. – Ich will gern noch einmal auf die verwendeten Glucocorticoid-Dosen in den beiden Studienarmen zurückkommen. Wenn man sich den Median anschaut, Median kumuliert durch Steroid-Dosis, dann beträgt die kumulierte Steroid-Dosis im Prednison-Arm, im Vergleichsarm, 2,9 Gramm über die Zeit gerechnet. Im Avacopan-Arm waren das 400 Milligramm. Wenn ich es richtig verstehe, hat sich die Frage auf diese 400 Milligramm bezogen, und dazu gibt es in der Tat eine spezifische Betrachtung.

Im Prinzip sind drei Gründe für die Verabreichung von Steroiden auch im Avacopan-Arm verantwortlich. Das ist einmal das Tapering nach der Screening-Periode. Das trägt zu etwa 40 Prozent zu diesen 400 Milligramm bei. Dann dürfen wir nicht vergessen, dass regelhaft, bevor Rituximab infundiert wird, zwingend auch eine Prämeditation mit Glucocorticoiden zu erfolgen hat. Das trägt auch etwa zu 40 Prozent bei. Dann haben wir einen Rest von 20 Prozent Kortisongabe, was außerhalb des Studienprotokolls erfolgt ist. Das ist die Aufschlüsselung der Steroidgaben im Avacopan-Arm. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzungen? – Herr Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Ich glaube, es ist wichtig, aus der Praxis darauf hinzuweisen, dass das Studienprotokoll unseren Respekt vor der Erkrankung, unsere Angst vor den Rezidiven, unsere Angst davor, die Patienten zu verlieren, und die langen Jahre reflektiert, in denen wir vor allem Kortison gegeben haben. Man kann das im Studienprotokoll deutlich sehen. Man hat gehofft, dass es sich so auswirkt. Das hat es dann auch. Aber in der Anfangsphase hat man noch viel mehr Raum eingerechnet, um mit Kortison

möglicherweise Durchbrüche und Rezidive zu verhindern. Ich glaube, das kommt dort deutlich zum Ausdruck. Die Ergebnisse der Studie zeigen deutlich – darauf freuen wir uns alle –, dass man jetzt endlich weniger oder gar kein Kortison einsetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Haller. – Frau Wenzel-Seifert, Sie sind immer noch dran, dann Frau Teupen, Herr Niemann, Frau Wöhl. Frau Wenzel-Seifert, Sie haben wieder das Wort.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Meine Frage wurde beantwortet. Ich glaube, jetzt sollten erst einmal die Kollegen fragen. Ich habe dann noch Fragen zur eGFR.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir weiter. – Als Nächstes Frau Teupen, PatV, dann Herr Niemann und Frau Wöhl.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Vielleicht an die Experten: Es wurden einige Endpunkte zur Glucocorticoid-Toxizität erhoben, die Gesamtdosis, Organschäden, die im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen. Die wurden in der Nutzenbewertung zum Teil nicht oder nur ergänzend dargestellt. Können Sie etwas dazu sagen, wie diese Endpunkte aus Ihrer Praxis zu bewerten sind? Es wurde kritisiert – vielleicht auch an den pU –, dass die Operationalisierung auf diesen vielen Laborparametern nicht ganz eindeutig ist. Das würde uns interessieren, weil aus Patientenvertretungssicht nicht jede aber eine relevante Reduktion von Glucocorticoiden patientenrelevant ist. Dazu interessiert uns die Expertenmeinung. Wie bewerten Sie diese Endpunkte? Sind die für Sie in der Praxis sinnvoll?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte von den Experten dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Der Glucocorticoid-Toxizitätsindex ist in den Abbildungen gewählt worden, der einen Kumulativindex darstellt, wie Sie es erwähnt haben. Aber von den relevanten Parametern, die dort einfließen, ist es so, dass Hypertonus, Osteoporose, all die Folgeerkrankungen im Wesentlichen mit abgebildet sind und summarisch erfasst werden. Deshalb ist diese Abbildung, die in der Arbeit gewählt wurde, mit dem GTI, also dem Glucocorticoid-Toxizitätsindex, für uns Mediziner stark relevant, weil sie zeigt, dass hier mit Blick auf die Langzeitfolgen der Patientenbehandlung wesentlich Glucocorticoid-Dosis eingespart werden kann und Folgeerkrankungen, gerade wenn wir an Osteoporose oder dergleichen mehr denken, bei den Patienten dementsprechend weniger auftreten werden. Das ist für die Patienten wesentlich relevant. Insofern, denke ich, ist der Index, der hier gewählt worden ist, selbst wenn man diskutiert, was er im Einzelnen genau abbildet, für uns summarisch extrem relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Haller, ergänzend zu dem, was Herr Professor Lamprecht gerade gesagt hat.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Es ist schwierig, und das spiegelt der Index wider, über alle Patienten hinweg die Nebenwirkungsrate darzustellen. Eine Infektion, das wurde mehrfach gesagt, gefährdet alle Patienten, vor allen in der initialen Phase. Die anderen Auswirkungen sind chronische Auswirkungen. Das ist eine individualisierte Therapie. Wir haben dort das gesamte Spektrum von schwerer Osteoporose, Hautveränderungen, Übergewicht, Diabetes, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Risikofaktoren bis zu Patienten, die das weniger haben. Aber selbst die, die weniger Nebenwirkungen haben und nicht so gut abgebildet sind, leiden erheblich, wenn man zum Beispiel nur an die Hautprobleme denkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Haller. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich glaube, es reicht. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Niemann vom GKV SV und danach Frau Wöhl von der Geschäftsstelle G-BA.

Herr Dr. Niemann: Ich habe zwei Fragen an die klinischen Experten. Die erste Frage bezieht sich auf die Erhaltungstherapie in der Studie. Für die Patienten, die Rituximab in der Induktion bekommen hatten, erfolgt in der Studie keine Erhaltungstherapie. Wie beurteilen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Herr Professor Lamprecht, bitte.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Die Studie bildet in der Form ebenfalls das Design noch mit der RAVE-Studie ab. Das heißt, es ist in dieser Form eine reine Remissionsinduktionsstudie. Wir haben bereits damals in der RAVE-Studie gesehen, in der das primäre Design war, der Therapievergleich der Remissionsinduktion von Rituximab mit Glucocorticoiden versus Erhalt der Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid und im Anschluss Azathioprin über ein Jahr gegeben in Kombination mit Glucocorticoiden, hatten wir in dem Design auch nur eine Remissionsinduktionsphase mit Rituximab mit viermaliger Gabe mit 375 Milligramm pro Quadratmeter Rituximab und keiner Folgemedikation. In dieser Studie ist bereits gezeigt worden, dass das Rituximab auch in dieser Dosierung der damaligen Standardtherapie, das war noch orales Cyclophosphamid und anschließend Azathioprin mit Glucocorticoiden kombiniert, nicht unterlegen gewesen ist.

In der ADVOCATE-Studie ist in der Tat nur die reine Remissionsinduktion betrachtet worden. Bei der Remissionsinduktion gibt es zwischen dem Rituximab- und dem Cyclophosphamid-Arm parallel oder analog zu den Ergebnissen der früheren RAVE-Studie in der Hinsicht keinen Unterschied. Insofern ist es tatsächlich so: Wir sehen hier eine reine Remissionsinduktion. In der klinischen Praxis verfahren wir schon anders. Wir machen im Anschluss eine Remissionserhaltung, in der Regel auch hier mit Rituximab, nach dem sogenannten MAINRITSAN-Schema. Insofern schließt sich in der klinischen Praxis eine Remissionserhaltung an. Das ist aber nicht Ziel und Sinn dieser Studie gewesen, die die Remissionsinduktionsphase für sich betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lamprecht. – Ergänzend Herr Götte.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Ich darf vielleicht noch eine historische Komponente mit hineingeben. Diese Studie ist mit den Zulassungsbehörden, mit der FDA und der EMA, bereits vor sechs Jahren diskutiert worden. Zum damaligen Zeitpunkt gab es keine Zulassung für eine remissionserhaltende Therapie für das Rituximab. Insofern ist das damals als Vergleichspartner für die Remissionserhaltung ausgeschieden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dieser Hinweis ist ganz wichtig, Herr Götte. – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Die zweite Frage geht in eine ähnliche Richtung. Es wurde ausgeführt, dass es eine reine Remissionsinduktionsstudie war. Die EULAR-Leitlinie empfiehlt für die Erhaltungstherapie eine Dauer von mindestens zwei Jahren. Vor dem Hintergrund dieser Empfehlung und der Therapieziele und der Langzeitfolgen, wie beurteilen Sie da die Studiendauer dieser Studie von 52 Wochen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Herr Lamprecht hat sich gemeldet. Herr Lamprecht, bitte, ich lasse Ihnen gern den Vortritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lamprecht.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Wir haben von Herrn Götte gehört, dass das Studiendesign damals nach der RAVE-Studie vom Design her, was die Remissionsinduktion betrifft, designt worden ist. Umgekehrt ist es so: Sie müssen immer unterscheiden, wenn Sie eine Studie designen, ob das eine Remissionsinduktionsstudie oder eine Remissionserhaltungsstudie sein soll. Das wird uns auch in Zukunft thematisch begleiten, weil die Remissionserhaltung anders von den verwendeten Rituximab-Gaben, Steroid-Gaben

und dergleichen mehr weniger aggressiv aussieht, wenn man Steroid noch verwenden will. Dementsprechend hat es in der Vergangenheit entweder reine Remissionsinduktionsstudien gegeben, ursprünglich mit Cyclophosphamid im Vergleich zu anderen Schemata etc., dann in der RAVE-Studie, und es hat Remissionserhaltungsstudien gegeben. Insofern tue ich mich mit dem reinen Remissionsinduktionsstudiendesign hier nicht schwer, sondern das spiegelt die Bedürfnisse wider, die wir in der Remissionsinduktion haben. – Herr Anders hat sich gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Anders.

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Ich wollte das nur ergänzen. Ich sagte schon initial, dass das Kriterium der Remissionserhaltung oder der verminderten Schübe, das am Anfang von Herrn Götte genannt wurde, hier mit etwas Vorsicht betrachtet werden muss aus genau diesen Gründen, die Herr Lamprecht geschildert hat und was jetzt zur Sprache kam, dass die Erhaltungstherapie, die dem Endpunkt Anzahl der Schübe oder time to flare oder wie man das bezeichnen will, letzten Endes entsprechen würde, hier in der Studie nicht abgebildet, auch durch die Laufzeit von einem Jahr nicht ausreichend lang beobachtet wurde. Insofern meine ich auch, dass sich der Zusatznutzen hier insbesondere in dem ersten Jahr durch die bessere Induktion ergibt, die man nach einem Jahr gesehen hat, und dass man hinsichtlich der Frage der Dauertherapie, was in der Studie über ein Jahr hinaus nicht abgebildet war, glaube ich, nicht ohne Weiteres schlussfolgern kann, ohne eine entsprechende Vergleichstherapie, was Herr Lamprecht sagte, was eher Rituximab-Erhaltungstherapie wäre. Das ist hier nicht erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Anders. – Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Ich glaube, es ist an der Stelle noch einmal darauf hinzuweisen, wie individualisiert die Therapie ist. Die Patienten werden eng beobachtet. Wir fürchten das Rezidiv. Das heißt, wir sind eher bereit, über einen längeren Zeitraum mehr Kortison, mehr Immunsuppression zu geben. Wenn das trotzdem wiederkommt, schlägt man sofort mit sehr hohen Dosierungen zu. Gerade die Remission in einer großen Studie abzubilden, ist sehr schwierig, weil die individuellen Verläufe vielgestaltig sind. Jeder, der solche Patienten hat, weiß, wie genau man hinschauen muss, Monitor die Nierenfunktion, Monitor die entzündliche Aktivität, Monitor das Befinden der Patienten. Ich habe viele Patienten, bei denen das erste Aufflackern nur eine große Müdigkeit und Abgeschlagenheit ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Haller. – Herr Niemann, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Niemann: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich jetzt Frau Wöhl von der Fb-Med, dann Frau Wenzel-Seifert von der KBV.

Frau Wöhl: Vielen Dank. – Ich habe zwei Nachfragen an den pharmazeutischen Unternehmer: In Ihrer Stellungnahme haben Sie adressiert, dass Sie die Reduktion der Glucocorticoid-Dosis auf unter 7,5 Milligramm pro Tag, also die Cushing-Schwelle, als neuen Endpunkt definiert haben. In Post-hoc-Analysen haben Sie den Anteil an Patienten ermittelt, bei denen die durchschnittliche Einnahme von Glucocorticoiden von mindestens 7,5 Milligramm pro Tag zwischen Tag 1 und Woche 26 auf unter 7,5 Milligramm pro Tag zwischen Woche 26 und Woche 52 reduziert werden konnte. Von Studienbeginn bis Woche 26 erhielten alle 164 Patienten des Prednison-Arms eine Glucocorticoid-Behandlung. Dabei war der Großteil der Anwendung der Glucocorticoide auf den gemäß Protokoll vorgesehenen Prednison-Behandlungszyklus zurückzuführen. Das bedeutet wiederum, dass alle Patienten des Prednison-Arms 60 Milligramm Prednison täglich ab Tag 1 mit Ausschleichen über 20 Wochen auf 0 Milligramm und somit eine Glucocorticoid-Dosis oberhalb dieser Cushing-Schwelle erhalten haben. Als Nenner für Ihre Responderanalyse geben Sie jedoch eine Anzahl von 154 Personen an.

Im Avacopan-Arm erhielten laut unseren Angaben zur Begleitmedikation bis Woche 26 143 Personen Glucocorticoide. Demzufolge können maximal 143 Personen Glucocorticoide oberhalb der Cushing-Schwelle erhalten haben. Sie beziehen sich bei Ihrer Responderanalyse im Nenner hingegen auf 155 Personen im Avacopan-Arm.

Des Weiteren erhielten auch laut Angaben zur Begleitmedikation ungefähr 90 Personen des Prednison-Arms, die ab Woche 26 noch unter Beobachtung standen, keine Glucocorticoide zwischen Woche 26 und Woche 52. In Ihrer Analyse wurden jedoch nur neun Personen als Responder gewertet. Können Sie uns bitte Ihr Vorgehen bei der Auswertung des Endpunktes noch einmal genauer erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Götte, jetzt haben Sie etwas zu tun.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Ich will nicht selber in die ganzen Details gehen. Dazu kann gleich unser Statistiker etwas beitragen und vielleicht Frau Dr. Schlie-Wolter. Aber ich möchte generell noch einmal auf das Thema Cushing-Schwelle zu sprechen kommen, weil die Cushing-Schwelle von 7,5 Milligramm pro Tag, wie sie heute definiert wird – früher wurde sie bei 5 Milligramm gesehen, heute hat sich das ein wenig erhöht –, von besonderer Bedeutung ist, weil oberhalb dieser Cushing-Schwelle steroidassoziierte Nebenwirkungen überproportional zunehmen, insbesondere die schweren Infektionen.

Wenn man sich die in der Post-hoc-Analyse durchgeführten Vergleiche vor Augen führt, kommt es im Avacopan-Arm bei 14,2 Prozent der Patienten zu einem Unterschreiten der Cushing-Schwelle, während das im Vergleichsarm nur 5,8 Prozent waren. Dieser Unterschied, das haben wir statistisch berechnet, ist statistisch signifikant.

Aber ich würde gerne für die Detailbeantwortung unsere Statistik bitten, dass sie dazu Stellung nimmt und vielleicht auch Frau Schlie-Wolter. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Schlie-Wolter.

Frau Dr. Schlie-Wolter (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Für das Dossier hatten wir das Thema mit verschiedenen Endpunkten abgedeckt, einmal die kumulative Gesamtdosis von Glucocorticoiden und die nichtstudienbegleitende Gabe von Steroiden. Damit konnten wir zeigen, dass im Avacopan-Arm weniger verabreicht wurde. Allerdings war dort, weil das patientenindividuelle Daten waren, eine statistische Analyse nicht tiefgehend möglich. Im Zuge der Stellungnahme ist dieser Endpunkt Cushing-Schwelle kreiert worden. Auslöser dafür war die Frage: Was ist mit den Patienten, die zu Studienwoche 26 und Woche 52 keine Remission erhalten hatten? Wir hatten eingangs besprochen, dass laut Definition der BVAS gleich null gesetzt sein muss, und es durften keine vier Wochen vor diesem Zeitpunkt Steroide eingenommen worden sein.

Da konnten wir sehen, dass zu Studienwoche 26 der Anteil an Patienten mit Prednisoneinnahme zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar war, aber unter Avacopan zu Woche 52 deutlich reduziert werden konnte, wie Herr Götte sagte, mit signifikanten Effekten auch hinsichtlich der Cushing-Dosis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schlie-Wolter. – Gibt es vom pU dazu noch Ergänzungen? – Das sehe ich nicht. Dann frage ich Frau Wöhl: Sind sie zufrieden? – Eher nein.

Frau Wöhl: Ja. Ich würde mit der zweiten Frage direkt fortfahren. – Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf eine Tabelle 4 (4.7) in Modul 4 verwiesen, in der wir laut Ihrer Stellungnahme unter anderem das risk ratio mit Zugang 95 Prozent Konfidenzintervall, jeweils adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung einsehen können. In dieser besagten Tabelle konnten wir jedoch nur die Effektschätzer, die innerhalb dieser drei Strata berechnet wurden, einsehen, nicht jedoch den Schätzer unter Adjustierung nach diesen

Faktoren. Könnten Sie das relative Risiko unter Berücksichtigung dieser drei Faktoren für sämtliche dichotome Endpunkte nachliefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer äußert sich? Yes or no? – Bitte schön, Herr Götte.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Das können wir gern nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis Freitag, bitte. – Danke. – Bitte schön, Frau Wöhl.

Frau Wöhl: Vielen Dank. Das war es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Dann habe ich Frau Wenzel-Seifert und dann Herrn Niemann. Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte kurz zur Frage der remissionserhaltenden Therapie nach Behandlung mit Rituximab zurück. Sie haben ausgeführt, Herr Professor Lamprecht, dass aufgrund der RAVE-Studie, hatte ich den Eindruck, gezeigt worden ist, dass die so früh oder überhaupt nicht erforderlich ist. Sie war, das wurde vom pU erwähnt, zum Zeitpunkt des Beginns der Studie auch noch nicht zugelassen. Ich hätte gern gewusst: Was machen Sie in der Praxis? Wenn Sie einen Patienten mit Rituximab behandeln, bekommt der eine remissionserhaltende Therapie, oder ab wann bekommt er die?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lamprecht, Sie wurden direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Er bekommt eine remissionserhaltende Therapie analog zu dem, was sich aus den MAINRITSAN-Studien ergeben hat, dass man im Anschluss nach drei Monaten nach der eingetretenen Remissionsinduktion, die individuell unterschiedlich liegt, dann in die Remissionserhaltung jetzt präferenziell mit Rituximab einschwenkt, mit diesen 500 Milligramm, die man am Tag 0 14 gibt und dann alle sechs Monate weiter. Es gibt noch andere remissionserhaltende Schemata, die sich aus der RITAZAREM-Studie ergeben werden, die ist aber noch nicht publiziert, in ihrer Remissionserhaltung.

Vielleicht als Update noch einmal der Hinweis auf das Update der EULAR-Recommendations zum Management der ANCA-assoziierten Vaskulitis, wie sie in Kopenhagen Anfang des Monats vorgestellt worden ist. Dort wird die Remissionserhaltung auf der Basis der RAVE-Studie, der MAINRITSAN-Studien in Kumulation dieser Erkenntnisse empfohlen, vorzugsweise mit Rituximab nach den besagten Schemata. Das ist soweit geklärt und wird in der klinischen Praxis bei jedem Patienten, den wir haben, so gehandhabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lamprecht. – Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Ich glaube, das hatte ich vorher schon gesagt, das ist sehr wichtig. Die Empfehlungen, die wir haben, sind Empfehlungen. Die geben uns Hinweise für die individuellen Patienten. Der Verlauf ist aber bei den einzelnen Patienten kompliziert, sodass die Patienten eher länger und eine höhere Remissionstherapie erhalten, als in den Empfehlungen vorgesehen ist. Das ist wichtig. Ausgehend von der klinischen Symptomatik kann man sich gut vorstellen, wenn dort Organfunktionen, vor allen Dingen die Niere, gefährdet sind, wenn man das Gefühl hat, die Patienten kommen beim nächsten Rezidiv an die Dialyse, dann läuft die Remission bei den meisten Patienten.

Die Empfehlungen sind, das ist der große Unterschied, dadurch gekennzeichnet, möglichst wenig Toxizität, immer diese Gradwanderung zwischen beiden. Deshalb ist es so wichtig, jetzt einen neuen Komplement-Inhibitor zu haben. Das verändert für uns das therapeutische Vorgehen erheblich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Haller. – Ich habe Herrn Professor Anders und Professor Lamprecht zum Nachklapp, dann sind Sie wieder an der Reihe, Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Die Induktionstherapie ist in der Studie gut abgebildet. Ich glaube, was vielleicht etwas irritierend ist, die Studie hat zwei Endpunkte, einmal den 6-Monats-Endpunkt, wo man den Eindruck gewinnt, es wäre non-inferior aber nicht superior. Die Superiorität ist erst nach einem Jahr gezeigt worden. Das macht aber die Studie nicht zu einer Erhaltungstherapiestudie, sondern das ist nach wie vor die Induktion. Die Induktion wird hier nach einem Jahr nach diesem speziellen Regime bewertet. Das ist klinisch sehr bedeutsam. Das, glaube ich, darf man nicht minimieren. Aber der Einwand hinsichtlich der Erhaltungstherapie, der durch die Frage von Frau Wenzel-Seifert kam und die Herr Lamprecht hinsichtlich der inzwischen üblichen Erhaltungstherapie, die man mit Rituximab nach sechs Monaten beginnt, ist in dieser Studie nicht abgebildet und deshalb, glaube ich, hinsichtlich der Erhaltungstherapie wenig aussagekräftig. Aber für die Induktion ist dieser Endpunkt 52 Wochen sehr bedeutsam und ein erheblicher Zusatznutzen – das haben wir alle im Gleichklang gesagt –, insbesondere hinsichtlich der verminderten Glucocorticoid-Toxizität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Lamprecht, bitte.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Vielleicht noch zwei ergänzende Sätze zu den neuen EULAR-Recommendations, auch das mit abbildend, was Professor Haller gerade hinsichtlich des individuellen Verlaufs hervorgehoben hat. Die Remissionserhaltung wird in den neuen EULAR-Richtlinien und der MAINRITSAN-Studie-III Rechnung tragen für mindestens 24 bis 48 Monate in Abwägung des individuellen Risikos der Patienten oder des Patienten. Wir kennen Risikofaktoren für die Rezidivhäufigkeit, wie die PR3-ANCA versus MPO-ANCA und dergleichen mehr. Das wird in den neuen Recommendations jetzt empfohlen.

Das Zweite vielleicht schon als wichtiger Hinweis: In den neuen EULAR-Recommendations, wenn sie denn publiziert werden – sie sind, wie gesagt, bisher auf der EULAR-Tagung erst mündlich dargestellt worden –, wird in der Remissionsinduktion schon darauf hingewiesen, dass Avacopan als steroidsparende Therapie auf der Grundlage der Daten der ADVOCATE-Studie zur Verfügung steht und als Therapieoption erwogen werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. Das beantwortet meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Niemann, GKV SV.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu der Analyse der Nebenwirkungen. In der Nutzenbewertung wurde angemerkt, dass bei den Auswertungen zu den Nebenwirkungen Ereignisse der Grunderkrankung nicht herausgerechnet wurden. Meines Erachtens haben Sie das in der Stellungnahme auch nicht vorgelegt. Deshalb meine Frage: Können Sie das nachliefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Götte.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Das ist richtig. Bisher sind die Nebenwirkungen nur in der Gesamtheit für alle Nebenwirkungen berichtet worden, für die schweren und auch für die steroidassoziierten Nebenwirkungen. Es wird sicher noch eine Subauswertung geben und auch eine entsprechende Publikation. Auf die Schnelle werden wir das nicht liefern können, weil die Daten in den USA bei ChemoCentryx, dem Originator der Substanz, liegen. Aber ich weiß, dass diese Auswertung in der Mache ist, wie man sagt, und dass die Daten kommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber die helfen uns dann nicht mehr für diese Nutzenbewertung. – Herr Niemann, damit müssen wir leben. Herr Niemann, haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Niemann: Nein, vielen Dank. Es ist alles geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in den Chat. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte noch einmal zur eGFR fragen. In der Nutzenbewertung wurde uns ausgehend von den Basalwerten, die zu Beginn der Studie waren, da war die eGFR in beiden Studienarmen um die 45 Milliliter. Jetzt zeigte sich im Rahmen der Studie eine Reduktion der eGFR. Das ist auch von Ihnen in den Stellungnahmen positiv bewertet worden. Was wir aber benötigen, um diese Auswertungen, wie sie hier vorgelegt wurden, diese Mittelwertdifferenzen, bewerten zu können, die Relevanz bewerten zu können, ist: Wie sehen Sie das Ausmaß, das sich in den Daten, die hier abgebildet wurden, zeigt? Das ist eine Reduktion der eGFR im Interventionsarm um 7,5 Milliliter und im Vergleichsarm um 4 Milliliter. Die Differenz zwischen beiden sind dann 3 Milliliter. Ist das aus Ihrer Sicht eine klinisch relevante Verbesserung der eGFR bei dieser Betrachtung der eGFR? Das müssen wir jetzt einmal festhalten. Es gibt sicherlich noch andere Operationalisierungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Professor Haller, dann Herr Götte.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Herzlichen Dank für die Frage. Das ist für die Nephrologen der wichtigste Parameter. Das heißt, wir schauen uns die Patienten an. Wir schauen in jedem Gespräch, wollen die Patienten wissen: Wie ist die Nierenfunktion? Was ist mit der Nierenfunktion passiert? Nimmt die eGFR weiter ab? Für uns ist es, wie gesagt, der Verlaufparameter. Normalerweise ist es so, dass wir behandeln, wir haben Verlust, dann wird die Erkrankung hoffentlich gestoppt. Die Tatsache, dass wir eine Verbesserung sehen, nachdem man die entzündliche Aktivität, die Antikörperaktivität gestoppt hat, ist toll, dass es überhaupt besser wird. Auch der kleine Bereich, den wir hier haben, zeigt uns, da stabilisiert sich etwas, und möglicherweise geht es aufwärts.

Ganz offen: Das sehen wir erst seit der Einführung von Komplement-Inhibitoren bei solchen entzündlichen Erkrankungen. Wie sehr sich das auswirkt, wird man in zukünftigen Studien sehen. Aber die Stabilisierung und der leichte Anstieg sind für die Patienten und für uns signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Haller. – Herr Götte, Sie hatten sich noch gemeldet, und dann Herr Professor Anders.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Vielen Dank. – Ich darf vielleicht noch einmal auf die Daten zurückgreifen, über die wir sprechen. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen zu Woche 26 betrug 2,9 Milliliter pro Minute, nach 52 Wochen war der Unterschied sogar noch größer geworden, nämlich 3,2. Dann möchte ich noch auf die Auswertung einer Subgruppe hinweisen: Das ist eine Subgruppe von etwa 100 Patienten, die eine sehr schlechte Ausgangssituation hatten. Die hatten eine GFR von unter 30 Milliliter pro Minute. Das entspricht etwa dem CKD-Stadium 4. Hier war die Erholung der Nierenfunktion noch wesentlich deutlicher. Der Unterschied betrug hier zwischen den beiden Therapiearmen 5,5 Milliliter zugunsten von Avacopan. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Götte. – Jetzt Herr Professor Anders.

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Numerisch erscheint der Unterschied gering. Aber wenn man bedenkt, dass im Verlauf der Abfall, die GFR slope, wie wir das nennen, über die Zeit – – Ein Unterschied von 3 Millilitern pro Jahr würde sich in mindestens einem Jahr oder mehreren Jahren späterer Dialysepflichtigkeit auswirken. Ich mag noch einmal an die Analogie zum hohen Blutdruck erinnern. In den Blutdruckstudien wird auch ein Unterschied von ungefähr nur 5 mmHg, was numerisch relativ gering erscheint, als hochsignifikant erachtet, weil das der Mittelwert aus allen Patienten ist. Das kann im Einzelfall durchaus viel größer sein. Der Unterschied im Mittelwert unterschätzt wahrscheinlich die Bedeutung für den einzelnen Patienten, der dahintersteckt, wobei sich das insbesondere bei der GFR hinten heraus in

dialysefreien Jahren widerspiegelt, wenn ein Patient nicht vorher an der Infektion verstorben ist. Das betrachten wir als Nephrologen als hochrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Anders. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ist beantwortet, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt noch Herrn Niemann, GKV-SV.

Herr Dr. Niemann: Ich habe zu dieser Bewertung der eGFR-Veränderung eine Nachfrage. Es wurde gesagt, das ist eine Studie zur Bewertung der Remissionsinduktion. Wir haben mit der Rituximab-Hintergrundtherapie keine Erhaltungstherapie. Insofern frage ich mich: Inwieweit kann man überhaupt valide die Entwicklung der eGFR über Woche 24 hinaus bewerten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Niemann. – Wer möchte dazu etwas sagen? Herr Professor Haller, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Das ist eine sehr gute Frage. Als Nephrologen mit klinischer Erfahrung gehen wir davon aus, weil wir die Stabilisierung bzw. den leichten Anstieg, also die Erholung der Nierenfunktion sehen, dass sich das positiv auswirkt. Aus der Studie selber ist das – so war sie auch nicht angelegt – wirklich schwieriger zu sehen. Noch einmal: Wir sehen das eigentlich sonst nie. Für chronische Niereninsuffizienz ist es immer ein leichter Abfall dieser Stabilisierung, und der leichte Anstieg gibt uns große Hoffnungen, dass das dann durchhält. Herr Anders hat schon darauf hingewiesen. Das sind Jahre ohne Dialyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Anders.

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Wir haben es bei der ANCA-Vaskulitis mit einer akuten, manchmal perakuten Nierenschädigung zu tun, bei der die langfristige Prognose der Niere stark davon abhängt, was in den ersten Wochen passiert bzw. was in der Phase passiert, bevor man die Diagnose gestellt hat. Dann ist das Ziel, diesen akuten Schädigungsprozess so rasch wie möglich zu stoppen. Dem Wirkmechanismus des Komplement-Inhibitors ist es geschuldet, dass man hier annehmen kann, dass es sich um eine primäre Protektion von noch akuter Schädigung handelt, die rasche Unterdrückung von entzündlicher Pathologie, was sich hinten heraus als mehr erhaltende Nierenfunktion zeigt. Das ist keine Nierenregeneration oder so etwas. Das ist nicht der Effekt in den Monaten 6 bis 12. Das ist die rasch eintretende antientzündliche Wirkung, die ich sonst vielleicht nur mit einer hohen Steroiddosis erreichen konnte.

Dass sich hier die Komplement-Blockade noch besser zeigt als die Steroidgabe, deutet vielleicht darauf hin, dass der Komplement-Inhibitor spezifischer in der Niere selber noch die Schädigung unterdrücken kann, als Steroide dazu in der Lage sind. Wir betrachten bei der ANCA-Vaskulitis als Endpunkt immer den BVAS. Da ist die systemische Vaskulitis eigentlich der Endpunkt. Aber wenn man auf die GFR schaut, dann ist die Frage, wie stark der Schutz im Zielorgan Niere ist. Hier scheint der Komplement-Inhibitor offenbar besonders potent zu sein, und das sehr wahrscheinlich in den ersten Wochen der Therapie. Das ist das, wohin die ganzen Kommentare zu den zurückliegenden Fragen gingen, dass hier offenbar die Potenz vor allem am Anfang vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Anders. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lamprecht.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Vielleicht noch einmal in Ergänzung zu meinen Kollegen aus der Nephrologie: Dass es dem Wirkmechanismus des Avacopan geschuldet ist, kann man zumindest erahnen, weil das Auseinanderklaffen dieser beiden Kurven für die eGFR zwischen dem Standard of Care und dem Avacopan-Arm – – Der

ereignet sich ungefähr ab Woche 8 oder zehn spätestens. Das ist ein derart früher Zeitpunkt in der Therapie, den wir bisher in vergangenen Studien nie gesehen haben. Das deutet darauf hin, dass dieser Effekt wesentlich dem Wirkmechanismus des Avacopan geschuldet ist, weil es an der Stelle die Neutrophilen hemmt.

Um noch einmal in die Kerbe hineinzuhauen, in die meine Kollegen aus der Nephrologie hineingehauen haben: Ich bin der Rheumatologe. Auch in unserer Wahrnehmung ist es sensationell, dass hier die GFR auseinandergeht und wir im Vergleich zum Standard of Care im Avacopan-Arm eine tatsächliche Besserung der eGFR sehen. Das ist so, wie es Herr Anders und Herr Haller ausgeführt haben. Das erspart den Patienten Jahre an Dialyse. Es wird ein nicht kleiner Anteil an Patienten sein, denen das letztendlich erspart bleibt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Professor Lamprecht. – Herr Niemann, Frage beantwortet?

Herr Dr. Niemann: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich keine Wortmeldungen mehr. Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer das Schlusswort. Ich nehme an, Herr Dr. Götte, Sie machen das? Bitte schön, Herr Götte.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Vielen Dank. Das mache ich sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Die mündliche Anhörung heute hat uns Gelegenheit gegeben, zur Nutzenbewertung von Avacopan bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis Stellung zu nehmen. Wir hoffen, dass wir alle Ihre Fragen zum Therapiegebiet zu Avacopan und zur ADVOCATE-Studie beantworten konnten.

Ich versuche, nochmals kurz zusammenzufassen, was die Diskussion aus unserer Sicht ergeben hat: Erstens: Avacopan begründet einen neuen Wirkmechanismus für die Behandlung von schwerer aktiver GPA und MPA durch Blockade des Komplement C5a-Rezeptors, der deutliche Vorteile für Patienten mit sich bringt. Die im Vergleich überlegene Remissionserhaltung, verbunden mit einer signifikanten Steroideinsparung, einer deutlich besseren Lebensqualität und einer schnelleren Wiedergewinnung der Nierenfunktion durch Avacopan ist patientenrelevant und trägt zur Verbesserung der künftigen Versorgung von Patienten mit GPA und MPA bei. Drittens: Der von uns beantragte beträchtliche Zusatznutzen für Avacopan gründet sich auf eine überlegene Remissionserhaltung, auf die Vermeidung einer wiederkehrenden Vaskulitis und auf ein wesentlich besseres Sicherheitsprofil für Avacopan im Vergleich zum Standard of Care mit den üblichen hohen Steroiddosen. – Wir bedanken uns sehr für die heutige Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, Herr Götte. Herzlichen Dank auch an Herrn Haller, Herrn Anders, Herrn Lamprecht, dass Sie uns ausführlich Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertungsdiskussion einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag. Damit beende ich diese Anhörung. – Danke schön und noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:08 Uhr