



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Avacopan (D-1232)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. Januar 2026
von 10:00 Uhr bis 10:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Hardt

Herr Dr. Gladbach

Frau Rost

Frau Stoll

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

Frau Prof. Dr. Haubitz

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

Herr Prof. Dr. Schreiber

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

Herr Prof. Dr. Aßmann

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die erstmalige Nutzenbewertung von Avacopan wurde im Jahr 2022 auf Grundlage der ADVOCATE-Studie durchgeführt. Der G-BA stellte damals einen Anhaltspunkt für einen

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

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

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

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

Zusammenfassend lässt sich also festhalten: Die schwere GPA und MPA lassen sich in die Behandlungsphasen der Remissionsinduktion und der Remissionserhaltung unterteilen. Bei der Erhaltung kann aufgrund der Festlegungen der zVT kein Zusatznutzen abgeleitet werden, wenngleich die vorliegende Evidenz die bestmögliche Evidenz darstellt. Mit Remissionsraten von über 72 Prozent zu Woche 26 und 26 Prozent zur Woche 52 zeigen sich auch hier

überzeugende Ergebnisse. Für die Teilfragestellung der Remissionsinduktion liegen im vorliegenden Dossier und der schriftlichen Stellungnahme geeignete Daten zur Ableitung eines geringen Zusatznutzens vor. Statistisch signifikante Vorteile wurden auf den Endpunktkategorien der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gezeigt. Avacopan erfüllt damit also alle Therapieziele der Induktionstherapie. Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion und stehen für Ihre Fragen zur Verfügung. – Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wenn man sich, das muss letztlich der G-BA hier in Folge entscheiden, die Induktionsphase separat anschauen möchte, stellt sich die Frage, inwieweit dort die Patienten adäquat therapiert wären. Ich habe jetzt herausgehört, dass der frühestmögliche Beginn einer Rituximab-Erhaltungstherapie, wenn ich das jetzt noch einmal ausrechne, vier bis sechs Monate nach der letzten Infusion der Induktionstherapie erfolgt. Diese letzte Infusion der Induktionstherapie ist in Woche drei. Das heißt, dass man so um Woche 20 herum dann frühestmöglich mit der Rituximab-Erhaltungstherapie beginnen würde – gerne Einspruch, wenn ich das falsch verstanden habe –, und das sind dann zwei Dosen erst einmal im Abstand von zwei Wochen. Das hieße, dass auch bis Woche 26 potenziell ein relevanter Anteil an Patienten diese Rituximab-Erhaltungstherapie insbesondere im Kontrollarm nicht erhalten hat. Vielleicht könnten Sie noch einmal bestätigen, ob ich diesen frühestmöglichen Beginn der Rituximab-Erhaltungstherapie jetzt mit etwa Woche 20 richtig beschrieben habe, und einschätzen, welche Auswirkungen das vielleicht auf die Effekte zu Woche 26 haben könnte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ein geeigneter Zeitpunkt für die Beurteilung der Remission ist. Vielleicht könnten Sie das noch einmal einordnen. Das richtet sich wieder an die Kliniker.

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

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

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

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

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

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

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

Frau Bickel: Darf ich noch eine Frage stellen?

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

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

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

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

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

Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg): Ich möchte noch auf die chronische Schädigung eingehen. Wenn Sie über die Induktion keine Remission erreichen, dann haben Sie einen chronischen Organschaden zu erwarten, der nicht mehr rückgängig zu machen ist. An der Niere heißt das, wenn Sie erst einmal 80 Prozent der Nierenfunktion verloren haben, ist im späteren Verlauf die Dialysepflichtigkeit zu erwarten. Für die Lungenfunktion ist das so ähnlich. Wenn die Fibrose erst einmal eingetreten ist, weil keine Remission erreicht werden konnte, dann ist das ein großes Problem. So hängen die Organschäden und die chronische nicht wiederbringbare Schädigung und damit auch die Lebensqualität des Patienten an der Induktion.

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

Frau Bickel: Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg): Ja, ich wollte nur sagen, wir sehen in der Niere eine Verbesserung. Unabhängig von dem, was jetzt primärer Endpunkt oder etwas ist, muss man als Kliniker sagen, dass wenn jemand, der mit seiner Niere so schlecht ist, dass er praktisch vor der Dialyse steht, mit Avacopan 16 Milliliter GFR gewinnt und die anderen das nicht tun und das signifikant different ist – ich weiß, es ist Woche 52 –, das sieht man aber schon vorher. Wenn die Proteinurie, die bei uns in vielen Studien zeigt, die Niere ist besser ohne Eiweißausscheidung, auch langfristig schneller heruntergeht, sich das früher normalisiert, dann ist das auch eine Verbesserung. Wenn man nach der Verbesserung schaut, kann man das zumindest für mein Fach vorher schon sehen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Teupen: Vielen Dank.

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

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

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

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

Zur zweiten Frage, der Erhaltungstherapie: Ja, wir führen bei jedem Patienten eine Erhaltungstherapie basierend auf Rituximab durch – die Studienlage ist sehr überzeugend –, wenn es nicht Gründe gibt, es nicht zu geben, wie zum Beispiel zu Covid-Zeiten Impfplanung oder Ähnliches, wo man gegebenenfalls einmal auf andere Therapeutika umstellt. Aber grundsätzlich ist Rituximab das Mittel der Wahl bei der Erhaltungstherapie, und diese wird für üblicherweise zwei bis vier Jahre durchgeführt, je nach patientenindividuellen Charakteristika. Es gibt auch Patienten, die nach zwei Jahren klinisch so stabil in Remission erscheinen und nach dem, was man weiß, ein relativ geringes Rezidivrisiko bergen, sodass man das auch nach zwei Jahren beendet.

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

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

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

Frau Preukschat: Ja, danke.

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Schütt: Ich habe noch eine Folgefrage: Haben Sie Daten dazu, dass die Patienten dann steroidfrei bleiben? Im Moment ist aus meiner Erinnerung da nichts vorliegend. Im Vergleich zu den Patienten, die zwar jetzt nicht der zVT entsprechen, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden und dann in der Erhaltungsphase ein etwas anderes Regime als RTX bekommen haben, sehen wir auch keine Vorteile. Könnten Sie das bitte noch einmal erläutern?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Prof. Dr. Haubitz (Medizinische Klinik III - Nephrologie, Klinikum Fulda, Campus Marburg): Das kann ich gerne. Es gibt eine wichtige Unterscheidung, die „organbedrohend“ oder „nicht organbedrohend“ heißt. Organbedrohend für die Niere heißt, ist der Patient im

Verlauf dialysepflichtig oder bleibt er dialysepflichtig. Wenn man sich die Patienten diesbezüglich ansieht, sind diese Patienten schwer erkrankt, hoher Anteil Nierenbeteiligung, auch Beteiligung der Lunge, wobei die Lungenbeteiligung oft lebensbedrohlich ist. Es sind keine Patienten dabei, die beatmet sind. So war es nicht geplant. Das ist aber in praktisch allen Studien so, weil diese Patienten so individuell zu behandeln sind, dass da keine Einschlüsse für diese Patienten von unserer Seite, die wir auch Studien geplant haben, sind. Von daher waren dies wirklich schwerkranke Patienten.

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

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

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

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

Frau Preukschat: Das hat sich erledigt.

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

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

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

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr