



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

Beschluss vom: 4. August 2022/ 27. September 2022

gültig bis: unbefristet

In Kraft getreten am: 4. August 2022/ 29. September 2022

BAnz AT 06.09.2022 B2/ 18.10.2022 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Januar 2022):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Mortalität

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

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|--------------------------|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 8 (5) | 11 (7) | 0,73 [0,31; 1,73]; 0,617 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 7 (4) | 12 (7) | 0,60 [0,25; 1,43]; 0,331 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 4 (2) | 9 (6) | 0,47 [0,16; 1,41]; 0,248 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 3 (2) | 11 (7) | 0,30 [0,09; 0,98]; 0,053 |
| UE von Interesse | | | |
| <i>Infektion</i> | | | |
| UE gesamt | 113 (68) | 124 (76) | |
| Schwere UE (Grad ≥ 3) | 14 (8) | 14 (9) | |
| SUE | 22 (13) | 25 (15) | |
| <i>Überempfindlichkeit</i> | | | |
| UE gesamt | 68 (41) | 70 (43) | |
| <i>Erhöhte Werte in Leberfunktionstests</i> | | | |
| UE gesamt | 22 (13) | 19 (12) | |
| <i>Erniedrigte Leukozytenzahl</i> | | | |
| UE gesamt | 31 (19) | 39 (24) | |
| <p>a. RR und 95%-KI (Wald-Methode): Nicht stratifiziert ausgewertet.</p> <p>b. 1-seitiger p-Wert zum α-Niveau von 0,025 signifikant: adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>c. Mittlere Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline pro Behandlungsgruppe.</p> <p>d. Unterschied der mittleren Änderung zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline zwischen den Behandlungsgruppen, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Höhere Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), bessere Lebensqualität (SF-36) bzw. bessere Nierenfunktion (eGFR).</p> <p>f. Eine Nierenbeteiligung war operationalisiert als das Vorliegen von ≥ 1 nierenbezogenem Item im BVAS.</p> <p>g. RR, 95%-KI und 2-seitiger p-Wert: Nicht stratifiziert.</p> | | | |
| <i>Abkürzungen:</i> | | | |
| <p>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 | 98 913,91 € |
| Rituximab | 10 856,86 € |
| Prednisolon | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Avacopan + Rituximab | 109 770,77 € |
| Avacopan + Rituximab + Prednisolon | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Zusätzlich notwendige GKV – Kosten: | 101,03 € |
| <i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (intravenös, IV)³ und ggf. Glukokortikoiden</i> | |

² Aus der Gruppe der Glucocorticoide wurde beispielhaft Prednisolon dargestellt.

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Avacopan | 98 913,91 € |
| Cyclophosphamid IV | 177,68 € - 294,00 € |
| Prednisolon | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Avacopan + Cyclophosphamid IV | 99 091,59 € - 99 207,91 € |
| Avacopan + Cyclophosphamid IV + Prednisolon | Patientenindividuell unterschiedlich |
| <i>Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (peroral, PO)³ und ggf. Glukokortikoiden</i> | |
| Avacopan | 98 913,91 € |
| Cyclophosphamid PO | 143,94 € |
| Prednisolon | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Avacopan + Cyclophosphamid PO | 99 057,85 € |
| 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 € |

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