

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avacopan (Tavneos®)

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 09.02.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis..... | 2 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen..... | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel..... | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 8 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 9 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen..... | 10 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 22 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 25 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 27 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen..... | 6 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 8 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 8 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 9 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 23 |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24 |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 25 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 25 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AAV | ANCA-assoziierte Vaskulitis |
| ANCA | Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (antineutrophil cytoplasmic antibodies) |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BVAS | Birmingham Vasculitis Activity Score |
| eGFR | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| EQ-5D-5L | European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GPA | Granulomatose mit Polyangiitis |
| GTI | Glukokortikoidtoxizität |
| i.v. | intravenös |
| KI | Konfidenzintervall |
| MPA | Mikroskopische Polyangiitis |
| RR | Relatives Risiko |
| SF-36 | Short-form 36 |
| SOC | Systemorganklasse |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VAS | Visual analogue scale |
| VDI | Vasculitis Damage Index |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Else-Kröner-Straße 1 61352 Bad Homburg vor der Höhe Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH wird vertreten durch die: Vifor Pharma Deutschland GmbH Baierbrunner Straße 29 81379 München |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France |
| Anschrift: | 100–101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris la Défense Cedex Frankreich |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Wirkstoff: | Avacopan |
| Handelsname: | Tavneos® |
| ATC-Code: | noch nicht zugewiesen |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | noch nicht zugewiesen |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 17441932 17441949 |
| ICD-10-GM-Code | ANCA assoziierte Vaskulitis: I77.6, MPA: M31.7, GPA: M31.31 mit Nierenbeteiligung, M31.30 ohne Nierenbeteiligung |
| Alpha-ID | I110135, I98785, I119340, I124819, I118345, I117493 |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| 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). | 19.01.2022 | A |
| ^a Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | Nicht zutreffend |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) | Nicht zutreffend ^c |
| ^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. ^c Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Avacopan (Tavneos®) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Das Medikament hat am 19.11.2014 Orphan Designations für Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und Mikroskopische Polyangiitis (MPA) erhalten (EU/3/14/1373 und EU/3/14/1372). Der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Avacopan (Tavneos®) basiert auf den Zulassungsstudien ADVOCATE und CLEAR. Hierbei handelt es sich um doppelblinde, randomisierte klinische kontrollierte Studien, bei denen erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) entweder mit Avacopan (Tavneos®) oder Prednison im Kontrollarm behandelt worden sind. In beiden Behandlungsarmen haben die Patienten gemäß der Fachinformation eine Begleitmedikation von entweder Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) erhalten. Die Vergabe der Begleitmedikation war patientenindividuell und wurde vom behandelnden Arzt entschieden. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Morbidität

Therapieansprechen

Das Therapieansprechen war definiert als Remission der Erkrankung auf Basis einer Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)-Bewertung, die im Gesamtscore bei null Punkten liegen musste. Darüber hinaus durfte zur Behandlung von AAV während des 4-Wochen-Zeitraums vor und einschließlich der Woche 26 keine Glukokortikoid-Behandlung erfolgen.

In der ADVOCATE-Studie war das Therapieansprechen zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar, obschon der Anteil an Patienten mit einer Remission zu Studienwoche 26 unter der Therapie mit Avacopan numerisch betrachtet größer war als unter der Therapie mit Prednison. In der CLEAR-Studie war der prozentuale Unterschied der BVAS-Reduktion um 50 % mit 11 % (90 %-KI = [-11,0; 32,9]; $p_{\text{non-Inferiorität}} = 0,0102$) zugunsten Avacopans statistisch signifikant. Trotz der unter Avacopan beobachteten Verbesserung des

Therapieansprechens konnte im Vergleich zur Prednison-Behandlung kein Zusatznutzen von Avacopan im Endpunkt Therapieansprechen abgeleitet werden.

Anhaltende Remission

Eine anhaltende Remission lag vor, wenn die Patienten zu Woche 26 eine Remission erreicht und bis Woche 52 kein Rezidiv erlitten hatten. Die Bewertung der Remission beruhte dabei auf dem Erlangen eines BVAS-Gesamtscores von null Punkten. Außerdem durften die Patienten keine Glukokortikoide zur Behandlung von AAV innerhalb von vier Wochen vor Woche 26 und vor Woche 52 eingenommen haben.

In verschiedenen Analysen war der Behandlungsvorteil von Avacopan hinsichtlich der anhaltenden Remission statistisch signifikant (stratifizierte Analyse: $p_{\text{sup}} = 0,0066$; unstratifizierte Analyse: $RR = 1,194$; RR 95 %-KI = [1,0021; 1,4260]; $p_{\text{sup}} = 0,0220$; Responderanalyse: $p_{\text{sup}} = 0,0223$). Bei der Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten mit hochdosiertem Prednisonäquivalent ausgeschlossen worden waren, war Avacopan Prednison statistisch nicht unterlegen ($p_{\text{inf}} < 0,0001$). Außerdem wurde gezeigt, dass unter Avacopan-Behandlung statistisch signifikant mehr Patienten zu Studienwoche 26 und 52 einen BVAS-Gesamtscore von null Punkten vorwiesen ($RR = 1,1260$; RR 95 %-KI: [0,9901; 1,2807]; $p_{\text{sup}} = 0,0223$). Damit wurde belegt, dass Avacopan im Vergleich zu Prednison deutlich die anhaltende Remission der Patienten erhöht. In Abhängigkeit der Stratifizierungsfaktoren wurden ebenfalls signifikante Unterschiede zugunsten Avacopans beobachtet. Bei Patienten mit der Begleitmedikation Rituximab betrug der Behandlungsunterschied 15 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,2645$; RR 95 %-KI = [1,0925; 1,5530]; $p = 0,0331$), bei MPO-Patienten 17 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,3168$; RR 95 %-KI = [1,0471; 1,6560]; $p = 0,0244$) und bei Patienten mit einem AAV Rezidiv 28,5 % zugunsten Avacopans ($RR = 1,5809$; RR 95 %-KI = [1,1462; 2,1805]; $p = 0,0060$).

In der ADVOCATE Studie war der Anteil an Patienten der Avacopan-Gruppe mit einer anhaltenden Remission deutlich und statistisch signifikant größer als in der Prednison-Gruppe. Somit zeigte sich unter der Behandlung mit Avacopan eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, sodass für den Endpunkt anhaltende Remission ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avacopan bei erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA abgeleitet wird.

Frühe Remission

Um eine frühe Remission zu erreichen, mussten die Patienten zu Studienwoche 4 einen BVAS-Gesamtwert von null Punkten vorliegen haben. Auch wenn numerisch betrachtet der Anteil an Patienten mit einer frühen Remission im Prednison-Arm größer war, so waren die Behandlungsunterschiede nicht statistisch signifikant. Somit war die Wirkung Avacopans hinsichtlich der frühen Remission mit der von Prednison vergleichbar. Ein Zusatznutzen von Avacopan im Vergleich zu Prednison ist nicht belegt.

Rezidive

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 gezeigt werden, dass Avacopan die Patienten deutlich besser vor Rezidiven schützt als Prednison. Für den Endpunkt Rezidive konnte unter der Behandlung mit Avacopan eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Prednison erzielt werden, sodass ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Glukokortikoidtoxizität

Die Glukokortikoidtoxizität (GTI) wurde mit Hilfe des GTI Worsening Scores und GTI Improvement Scores in der ADVOCATE-Studie ermittelt. Die Behandlungsunterschiede von -11,8 Punkten zu Studienwoche 13 und von -16,8 Punkten zu Studienwoche 26 waren beide zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Woche 13: Hedges'g = -0,1380; 95 %-KI = [-0,3578; 0,0819]; $p = 0,0140$; Woche 26: Hedges'g = -0,2135; 95 %-KI = [-0,4388; 0,0118]; $p = 0,0002$). Unter der Therapie mit Prednison haben sich deutlich mehr Toxizitäten durch Glukokortikoide entwickelt als unter der Behandlung mit Avacopan. Auch beim GTI Improvement Score lagen zu Studienwoche 13 und 26 statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor: zu Woche 13 betrug der Unterschied im Schnitt -13,3 Punkte (Hedges'g = -0,1638; 95 %-KI = [-0,3838; 0,0561]; $p = 0,0034$) und zu Woche 26 -12,1 Punkte (Hedges'g = -0,1507; 95 %-KI = [-0,3757; 0,0742]; $p = 0,0082$).

Avacopan hat somit im Vergleich zu Prednison die Glukokortikoidtoxizität wirksam über die Studiendauer verringert. Es liegen zugunsten Avacopans statistisch signifikante Unterschiede vor. Da das 95 %-KI des Hedges'g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte klinisch relevant sind. Somit ist kein Zusatznutzen für Avacopan im Endpunkt Glukokortikoidtoxizität belegt.

Vergabe von nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden

Insgesamt wird deutlich, dass anteilig mehr Patienten der Prednison-Gruppe nicht-studienbegleitende Glukokortikoide erhalten haben. Da keine weiteren statistischen Analysen durchgeführt wurden, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Avacopan im Endpunkt Vergabe nicht-studienbegleitender Glukokortikoide vor.

Kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis

Durch die Therapie mit Avacopan konnte die kumulative Gesamtdosis und die Vergabedauer von Glukokortikoiden deutlich reduziert werden. Dies zeigte sich nicht nur bei der als Studienmedikation verabreichten Vergabe, sondern auch bei der gesamten Glukokortikoid-Vergabe inklusive Rettungstherapie studienübergreifend in der ADVOCATE- und CLEAR-Studie. Da keine weiteren statistischen Analysen durchgeführt wurden, ist der Zusatznutzen von Avacopan im Endpunkt kumulative Glukokortikoid-Gesamtdosis nicht quantifizierbar.

Nierenfunktion

Der Endpunkt Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) erhoben. Die durchschnittliche Erhöhung der eGFR fiel unter der Behandlung mit Avacopan in der ADVOCATE-Studie sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu 52 deutlich höher als unter Prednison-Behandlung aus. Der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans war zu Studienwoche 26 und 52 statistisch signifikant (Woche 26: Hedges'g = 0,1257; 95 %-KI = [-0,1247; 0,3762]; p = 0,0460; Woche 52: Hedges'g = 0,1380; 95 %-KI = [-0,1146; 0,3906]; p = 0,0294). Diese Ergebnisse wurden in der CLEAR-Studie bestätigt.

In Abhängigkeit der eGFR zur Baseline sprachen die Patienten der ADVOCATE-Studie unterschiedlich auf die Therapie an. Lag eine schwere Schädigung der Nierenfunktion mit einer durchschnittlichen eGFR von <30 mL/min/1,72 m² bzw. ein CKD-Stadium 4 oder eine mittlere Schädigung mit einer eGFR von durchschnittlich 30-59 mL/min/1,72 m² bzw. ein CKD-Stadium 3 vor, war in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der Nierenfunktion eingetreten. Bei einer schweren Nierenschädigung (CKD-Stadium 4) war die Behandlung von Avacopan im Vergleich zur Prednison-Behandlung statistisch signifikant (Studienwoche 26: Hedges'g = 0,2222; 95 %-KI = [-0,2034; 0,6477]; p = 0,0361; Studienwoche 52: Hedges'g = 0,3021; 95 %-KI = [-0,1269; 0,7311]; p = 0,0050), bei einer mittleren Schädigung (CKD-Stadium 3) zumindest numerisch überlegen. Patienten, die zur Baseline eine schwere Nierenfunktionseinschränkung vorwiesen und dem CKD-Stadium 4 zugeteilt wurden, zeigten über die Studiendauer eine so deutliche Verbesserung der eGFR, dass sie durchschnittlich zum Studienende dem besseren CKD-Stadium 3 zugewiesen werden konnten. Unter der Therapie hatte sich somit die Nierenfunktion so stabilisiert, dass sie nur noch unter einer moderaten Nierenfunktionseinschränkung litten. Patienten im CKD-Stadium 3 kamen zum Studienende nicht über dieses Stadium hinaus. Lag hingegen nur eine geringfügige Schädigung der Nierenfunktion von > 59 mL/min/1,72 m² (CKD-Stadium 2) vor, so hatte sich die eGFR in beiden Behandlungsarmen über die Studiendauer ähnlich, aber weiterhin im CKD-Stadium 2 verbleibend, verschlechtert.

Insgesamt war unter Avacopan eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion eingetreten. Da jedoch das 95 %-KI des Hedges'g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt, lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass dieser Effekt klinisch relevant ist. Aus diesem Grund ist für den Endpunkt Nierenfunktion kein Zusatznutzen für Avacopan belegbar.

Albuminurie

Albuminurie wurde als die prozentuale Veränderung des Verhältnisses aus dem Protein Albumin und dem Stoffwechsel-Metaboliten Kreatinin im Urin (urinäres Albumin-Kreatinin Verhältnis; UACR) operationalisiert. In beiden Behandlungsarmen wurde die Albuminurie über die Zeit unter der Therapie verbessert. Hierbei war die Reduktion des UACR zwischen Prednison und Avacopan miteinander vergleichbar, es lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor. In Abhängigkeit der Albuminurie zur Baseline trat sowohl unter Prednison als auch unter Avacopan eine Reduktion der Albuminurie ein, wobei numerisch betrachtet die Reduktion unter Prednison etwas höher ausfiel. Auch wenn die Effekte in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ADVOCATE- und CLEAR-Studie gleichgerichtet sind, ist für den Endpunkt Albuminurie kein Zusatznutzen für Avacopan belegbar.

Entzündungsaktivität der Niere

Die Entzündungsaktivität der Niere wurde über das MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1):Kreatinin Verhältnis im Urin bestimmt. Da der Vorteil von Avacopan hinsichtlich der Verbesserung des MCP-1:Kreatinin Verhältnisses im Vergleich zu Prednison studienübergreifend nur numerisch und nicht statistisch signifikant waren, ist der Zusatznutzen von Avacopan im Endpunkt Entzündungsaktivität der Niere nicht belegbar.

Organschäden

Die Symptomatik der ANCA-assoziierten Vaskulitis führt potenziell zu Organschädigungen, welche das Wohlbefinden des Patienten sowie die Funktionsfähigkeit der betroffenen Organe negativ beeinflussen und die Organe dauerhaft schädigen können. Das Ausmaß an Organschäden der Studienpatienten wurde mittels des Vasculitis Damage Index (VDI) erhoben. Anhand des VDI wurde deutlich, dass die Patienten während der ADVOCATE- und der CLEAR-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 in beiden Studien vergleichbar war. Aus dem Grund ist kein Zusatznutzen für Avacopan belegbar.

ANCA-Status

Unabhängig von der Studienmedikation sind mehr PR3-Patienten als MPO-Patienten negativ geworden. Über die Studiendauer fiel der Anteil an Patienten, die ANCA-negativ wurden, unter Prednison-Behandlung in der ADVOCATE-Studie höher aus und war zu Studienwoche 26 bei den MPO-Patienten statistisch signifikant (Prednison-Gruppe: 25/83 Patienten (30,1 %); Avacopan-Gruppe: 13/85 Patienten (15,3 %); RR = 0,5170; RR 95 %-KI = [0,2875; 0,9297]; p = 0,0347). Bei den einzelnen Behandlungsarmen und ANCA-Typen lässt sich in der CLEAR-Studie kein Trend feststellen, die Daten sind nicht weiter quantifizierbar. Aus dem Grund ist der Zusatznutzen für Avacopan nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L VAS- und Index-Wert)

Sowohl in der Prednison-Gruppe als auch in der Avacopan-Gruppe nahm der durchschnittliche VAS-Wert über die Studiendauer der ADVOCATE-Studie zu, allerdings fiel die Verbesserung und die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Avacopan deutlich größer aus. Zu Studienwoche 26 wurde knapp ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Avacopans verfehlt. Zu Studienwoche 52 war der Behandlungsunterschied von 5,9 Punkten zugunsten Avacopans statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1842; 95 %-KI = [-0,0455; 0,4139]; p = 0,0015). Der Anstieg von 13,1 Punkten (SD = 19,48) im Vergleich zur Baseline zeigt zudem eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Avacopan an. Dieser positive Effekt von Avacopan auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist auch in der CLEAR-

Studie zu beobachten. Der Behandlungseffekt war zugunsten Avacopans statistisch signifikant (95 %-KI = [0,23; 27,44]; $p = 0,0464$).

Zu Studienwoche 52 lag in der ADVOCATE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied im Index-Wert zuungunsten Avacopans vor (Hedges' $g = 0,1527$; 95 %-KI = [-0,0772; 0,3827]; $p = 0,0088$). Da das 95 %-KI nicht vollständig außerhalb des irrelevanten Bereichs liegt, lässt sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte klinisch relevant sind. Alle übrigen Index-Werte waren zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe vergleichbar. Diese Stabilisierung des Index-Wertes und damit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der CLEAR-Studie bestätigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Allgemeine Lebensqualität (SF-36)

In der ADVOCATE-Studie hatten sich der mentale und körperliche Gesamtscore des SF-36 über die Studiendauer von 52 Wochen erhöht, was eine Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität anzeigt. Der mentale Gesamtscore fiel zur Studienphase in der Avacopan-Gruppe stets numerisch höher aus. Das physische Wohlbefinden nahm in beiden Behandlungsarmen über die Studiendauer hinzu, wobei numerisch höhere Werte in der Avacopan-Gruppe vorlagen. Zu Studienwoche 52 wurde in beiden Behandlungsarmen eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline berichtet. Im Unterpunkt emotionale Rollenfunktion lag zu Studienwoche 26 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von 5,92 Punkten (SD = 2,91) zugunsten Avacopans vor (Hedges' $g = 0,1148$; 95 %-KI = [-0,1095; 0,3423]; $p = 0,0421$). Zu Studienwoche 52 wurde unter der Behandlung mit Avacopan eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Rollenfunktion mit einer Änderung von 11,22 Punkten (SD = 30,85) im Vergleich zur Baseline erzielt. Über die Studiendauer lag in beiden Behandlungsarmen eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit im Vergleich zur Baseline vor. Die Bewertung der Vitalität war unter Avacopan stets höher ausgefallen und mit einem Behandlungsunterschied von mittleren 5,60 Punkten (SD = 2,31) zu Studienwoche 26 statistisch signifikant (Hedges' $g = 0,1389$; 95 %-KI = [-0,0879; 0,3657]; $p = 0,0157$).

Der körperliche Gesamtscore wurde sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Studienwoche 52 von den Patienten der Avacopan-Gruppe signifikant höher bewertet als von den Patienten der Prednison-Gruppe (Woche 26: Behandlungsunterschied von 3,1 Punkten; Hedges' $g = 0,1818$; 95 %-KI = [-0,0460; 0,4095]; $p = 0,0017$. Woche 52: Behandlungsunterschied von 2,34 Punkten; Hedges' $g = 0,1383$; 95 %-KI = [-0,0927; 0,3693]; $p = 0,0183$). Bei der Unterkategorie körperliche Schmerzen lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor, jedoch waren die Ergebnisse der Avacopan-Gruppe denen der Prednison-Gruppe numerisch überlegen. In beiden Behandlungsarmen wurde zu Studienwoche 26 und 52 eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline beobachtet. Die

allgemeine Gesundheitswahrnehmung wurde von den Patienten unter der Behandlung mit Avacopan sowohl zu Studienwoche 26 als auch zu Woche 52 statistisch signifikant besser als unter der Behandlung mit Prednison bewertet (Studienwoche 26: Hedges'g = 0,1830; 95 %-KI = [-0,0440; 0,4100]; p = 0,0015. Studienwoche 52: Hedges'g = 0,1834; 95 %-KI = [-0,0463; 0,4131]; p = 0,0017). Die Patienten der Prednison-Gruppe gaben zu Studienwoche 26 eine schlechtere Bewertung als zur Baseline ab. Diese Ergebnisse spiegeln somit eine deutliche Wirksamkeit Avacopans auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung wider. Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde zu Studienwoche 26 und 52 von den Patienten der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant besser bewertet als von den Patienten der Prednison-Gruppe (Studienwoche 26: Hedges'g = 0,1314; 95 %-KI = [-0,0950; 0,3578]; p = 0,0222. Studienwoche 52: Hedges'g = 0,1145; 95 %-KI = [-0,1153; 0,3442]; p = 0,0493). Der Vorteil der Avacopan-Behandlung wurde zudem durch eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline zu Studienwoche 52 mit einem mittleren Anstieg von 10,97 Punkten (SD = 24,99) deutlich, was unter der Therapie mit Prednison nicht erzielt wurde. Die Wirksamkeit beider Therapien wird insbesondere bei der Unterkategorie körperliche Rollenfunktion deutlich, da über die gesamte Studiendauer in beiden Behandlungsarmen eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline erzielt worden war. Allerdings waren die Bewertungen der Patienten der Avacopan-Gruppe stets höher ausgefallen und zu Studienwoche 26 mit einem Unterschied von mittleren 9,26 Punkten (SD = 2,92) im Vergleich zur Prednison-Gruppe statistisch signifikant (Hedges'g = 0,1815; 95 %-KI = [-0,0447; 0,4077]; p = 0,0016).

In der CLEAR-Studie hatte sich der mentale Gesamtscore unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Prednison statistisch signifikant verbessert (95 %-KI = [3,799; 23,595]; p = 0,0076). Die Unterkategorie Vitalität wurde von den Patienten der Avacopan-Gruppe an Tag 85 statistisch signifikant besser bewertet als von Patienten der Prednison-Gruppe (95 %-KI = [5,79; 45,44]; p = 0,0123). Das physische Wohlbefinden hatte sich unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Prednison ebenfalls signifikant verbessert (95 %-KI = [5,4; 32,9]; p = 0,0073). Die emotionale Rollenfunktion wurde bei Patienten der Avacopan-Gruppe signifikant besser eingeschätzt als bei Patienten der Prednison-Gruppe (95 %-KI = [4,5; 50,9]; p = 0,0201). Die soziale Funktionsfähigkeit stieg unter Behandlung mit Avacopan numerisch an. Patienten der Avacopan-Gruppe schätzten mit durchschnittlich 96,4 Punkten (SD = 9,45) ihre soziale Funktionsfähigkeit an Studientag 85 sehr hoch ein. Insgesamt lässt sich feststellen, dass unter der Behandlung mit Avacopan der körperliche Gesamtscore über die Studienzeit leicht angestiegen war. Numerische Verbesserungen wurden bei den Unterkategorien körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung berichtet. Die körperliche Funktionsfähigkeit wurde unter der Behandlung mit Avacopan im Vergleich zu Prednison an Tag 85 statistisch signifikant verbessert (95 %-KI = [0,9; 37,1]; p = 0,0401). Die absolute Änderung der berichteten Gesundheitswahrnehmung war bei den Patienten der Avacopan-Gruppe stärker ausgeprägt als bei den Patienten der Prednison-Gruppe.

Die Ergebnisse belegen studienübergreifend, dass sich unter der Behandlung mit Avacopan der Gesundheitszustand und die allgemeine Lebensqualität der Patienten deutlich und zum Teil klinisch relevant verbessert hat. Außerdem lagen in verschiedenen Kategorien sowie im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtscore statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans im Vergleich zu Prednison vor. Insbesondere die körperlichen Items profitieren von der Avacopan-Behandlung. In der ADVOCATE-Studie lag das 95 %-KI von Hedges'g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass sich nicht mit hinreichender Sicherheit ein klinisch relevanter Effekt ableiten lässt. In der CLEAR-Studie liegen ebenfalls statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor, jedoch fehlen weiterführende statistische Analysen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen Avacopans im Endpunkt allgemeine Lebensqualität nicht quantifizierbar.

Sicherheit***Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE, SUE)***

In der ADVOCATE-Studie war die Anzahl der beobachteten UE zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe miteinander vergleichbar. Lebensbedrohliche UE und tödliche UE kamen häufiger in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe vor. Statistisch signifikante Unterschiede lagen in den Systemorganklassen (SOC) Augenerkrankungen (RR = 0,5792; RR 95 %-KI = [0,3735; 0,8982]; p = 0,0142), gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (RR = 0,3892; RR 95 %-KI = [0,1612; 0,9399]; p = 0,0282) und endokrine Erkrankungen (RR = 0,2415; RR 95 %-KI = [0,0975; 0,5982]; p = 0,005) zugunsten von Avacopan vor. Zusammenfassend waren beide Behandlungsarme in ihrem Sicherheitsprofil bezüglich der berichteten UE, die zum Abbruch der ADVOCATE-Studie führten, vergleichbar.

Bezüglich der UE nach Schweregrad lagen zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede vor. Es wurden mehr moderate Erkrankungen des Nervensystems in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erlitten (RR = 1,8738; RR 95 %-KI = [1,0299; 3,4091]; p = 0,0444). Lebensbedrohliche Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems kamen häufiger unter Prednison vor (RR = 0,0659; RR 95 %-KI = [0,0038; 1,1439]; p = 0,007). Augenerkrankungen wurden insgesamt statistisch signifikant (RR = 0,5792; RR 95 %-KI = [0,3735; 0,8982]; p = 0,0142) weniger in der Avacopan-Gruppe als in der Prednison-Gruppe erlebt. Milde Augenerkrankungen kamen ebenfalls seltener in der Avacopan-Gruppe vor (RR = 0,4234; RR 95 %-KI = [0,248; 0,7229]; p = 0,001). Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) erlebten statistisch signifikant weniger Patienten der Avacopan-Gruppe (RR = 0,3892; RR 95 %-KI = [0,1612; 0,9399]; p = 0,0282), sowie milde endokrine Erkrankungen (RR = 0,2541; RR 95 %-KI = [0,0922; 0,6998]; p = 0,0031).

Numerisch betrachtet, fiel der Anteil an Patienten, die an einem SUE in den einzelnen SOC litten, unter der Therapie mit Avacopan geringer aus als in der Prednison-Gruppe. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,3007; RR 95 %-KI = [0,0927; 0,9756]; p = 0,0307).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der Kausalität wird deutlich, dass durch Glukokortikoide häufiger ein Zusammenhang zu UE und SUE vermutet werden kann als durch die übrigen Begleitmedikationen und außerdem zwischen der Prednison-Gruppe und der Avacopan-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Prednison/Placebo hat vermutlich in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant weniger UE hervorgerufen als in der Prednison-Gruppe aus (RR = 0,772; RR 95 %-KI = [0,662; 0,9028]; p = 0,0011), ebenso nicht-studienbegleitende Glukokortikoide (RR = 0,7423; RR 95 %-KI = [0,5931; 0,9291]; p = 0,0112). Glukokortikoide im Allgemeinen riefen vermutlich in der Avacopan-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant weniger UE hervor (RR = 0,8077; RR 95 %-KI = [0,7049; 0,9254]; p = 0,0021). Durch Prednison-Placebo wurden vermutlich statistisch signifikant mehr SUE in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe ausgelöst (RR = 0,4637; RR 95 %-KI = [0,2381; 0,9032]; p = 0,0201). Prednison/Placebo rief in der Prednison-Gruppe statistisch signifikant häufiger Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (RR = 0,4874; RR 95 %-KI = [0,2917; 0,8145]; p = 0,0049) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen hervor (RR = 0,5027; RR 95 %-KI = [0,2774; 0,9108]; p = 0,0209). Ein möglicher Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und Prednison/Placebo wurden ebenfalls häufiger in der Prednison-Gruppe gemeldet (RR = 0,3921; RR 95 %-KI = [0,2112; 0,7279]; p = 0,0018). In der Avacopan-Gruppe waren es statistisch signifikant weniger Patienten, die durch Prednison-Placebo Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems erlebten (RR = 0,3732; RR 95 %-KI = [0,1747; 0,7974]; p = 0,0072). Im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo wurden in der Prednison-Gruppe statistisch signifikant häufiger endokrine Erkrankungen vermutet (RR = 0,2766; RR 95 %-KI = [0,0862; 0,8873]; p = 0,018). Glukokortikoide riefen statistisch signifikant mehr Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe hervor (RR = 0,5128; RR 95 %-KI = [0,3147; 0,8354]; p = 0,0062). Durch die Vergabe von Glukokortikoiden wurden in der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr Untersuchungen durchgeführt als in der Avacopan-Gruppe (RR = 0,5669; RR 95 %-KI = [0,3281; 0,9794]; p = 0,041). Glukokortikoide riefen in der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr psychiatrische Erkrankungen als in der Avacopan-Gruppe hervor (RR = 0,4725; RR 95 %-KI = [0,2738; 0,8154]; p = 0,0056). Bei statistisch signifikant mehr Patienten der Prednison-Gruppe wurden durch Glukokortikoide Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems diagnostiziert (RR = 0,4234; RR 95 %-KI = [0,2124; 0,8443]; p = 0,0112). Glukokortikoide lösten statistisch signifikant mehr Augenerkrankungen in der Prednison-Gruppe als in der Avacopan-Gruppe aus (RR = 0,4143; RR 95 %-KI = [0,1701; 1,0091]; p = 0,0442). Patienten der Prednison-Gruppe litten statistisch signifikant häufiger unter endokrinen Erkrankungen, die auf Glukokortikoide zurückgeführt wurden (RR = 0,3066; RR 95 %-KI = [0,1089; 0,8635]; p = 0,0157). Durch Prednison/Placebo erlitten die Patienten der Prednison-Gruppe statistisch signifikant mehr SUE als die Patienten der Avacopan-Gruppe (RR = 0,4637; RR 95 %-KI = [0,2381; 0,9032]; p = 0,0203). Auch in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen war der Behandlungsunterschied zugunsten Avacopans statistisch signifikant (RR = 0,3007; RR 95 %-KI = [0,0927; 0,9756]; p = 0,0307).

Diese Ergebnisse belegen, dass durch Glukokortikoide ein Sicherheitsrisiko für die Patienten besteht, da signifikant mehr UE und SUE eingetreten waren. Die Reduktion der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Glukokortikoid-Dosierung in der Avacopan-Gruppe stellt somit einen bedeutsamen Vorteil für die Patienten da.

Die Ergebnisse der ADVOCATE-Studie sind in der CLEAR-Studie bestätigt worden. Auch in dieser Studie war das Sicherheitsprofil von Avacopan dem von Prednison überlegen. Weiterführende statistische Analysen fehlen, die mögliche statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans aufzeigen könnten.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Avacopan im Vergleich zu Prednison im Endpunkt Sicherheit beträchtlich.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) | ja |
| ^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

In allen patientenrelevanten Endpunkten wurden bedeutsame Vorteile der Avacopan-Behandlung im Vergleich zu Prednison aufgezeigt. In keinem Endpunkt war Avacopan Prednison statistisch signifikant unterlegen. In den Morbiditätseindpunkten Glukokortikoidtoxizität (GTI Worsening und Improvement Score), Nierenfunktion (eGFR) und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L) sowie in der Kategorie allgemeine Lebensqualität (SF-36) liegen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten Avacopans vor, wobei es sich nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten lässt, dass die Effekte klinisch relevant sind. Nichtsdestotrotz wurde unter Avacopan sowohl bei der gesundheitsbezogenen als auch bei der allgemeinen Lebensqualität eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline mit einer Erhöhung von mehr als 10 Punkten erzielt.

Eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Prednison lag in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten anhaltende Remission und Rezidive vor. Unter Avacopan konnte der Anteil an Patienten mit einer anhaltenden Remission deutlich und statistisch signifikant erhöht werden. Bei der explorativen Analyse der Zeit bis zum Rezidiv wurden in der Avacopan-Gruppe statistisch signifikant weniger Rezidive nach vorliegender Remission gemeldet. Unter Avacopan konnten somit zwei schwerwiegende Symptome der Erkrankung vermindert werden, sodass in der Kategorie Morbidität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird. In der CLEAR-Studie wurden diese Endpunkte nicht erhoben.

Außerdem konnte im Vergleich zu Prednison unter Avacopan eine bedeutsame Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erzielt werden. Im Vergleich zu Prednison war in folgenden Punkten eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingetreten:

- Ein geringer Zusatznutzen kann für Avacopan bei UE abgeleitet werden, die im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo, mit nicht-studienbegleitenden Glukokortikoiden und Glukokortikoiden im Allgemeinen stehen.
- Ebenfalls liegt ein geringer Zusatznutzen bei SUE vor, die vermutlich auf Prednison/Placebo zurückgeführt wurden.
- UE der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) und in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo standen, zeigen ebenfalls einen geringen Zusatznutzen für Avacopan an.
- Bei UE im kausalen Zusammenhang mit Glukokortikoiden kann für Avacopan in der SOC Untersuchungen ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden. SUE, die in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems gemeldet wurden, belegen ebenfalls einen geringen Zusatznutzen von Avacopan im Vergleich zu Prednison

Eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wurde ebenfalls unter der Therapie mit Avacopan erzielt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei der Anzahl der beobachteten UE in der SOC Augenerkrankungen kann für Avacopan im Vergleich zu Prednison ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden.
- Auch in den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, psychische Erkrankungen sowie endokrine Erkrankungen lässt sich bei den UE, die im möglichen Zusammenhang mit Prednison/Placebo bzw. Glukokortikoiden stehen, ein beträchtlicher Zusatznutzen für Avacopan ableiten.

In der SOC endokrine Erkrankung wurde eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender UE und somit eine nachhaltige und gegenüber Prednison bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Avacopan erzielt. Der Zusatznutzen von Avacopan ist hier erheblich.

- UE der SOC psychiatrische Erkrankungen, die vermutlich auf Prednison/Placebo zurückgeführt wurden, wurden unter Avacopan ebenfalls nachhaltig vermieden und zeigen somit einen erheblichen Zusatznutzen für Avacopan an. Das trifft ebenso auf milde Augenerkrankungen zu.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird für Avacopan in der Kategorie allgemeine Sicherheit im Vergleich zu Prednison ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Die Ergebnisse der CLEAR-Studie gleichgerichtet, aber aufgrund fehlender weiterführender statistischer Analysen ist der Zusatznutzen in der CLEAR-Studie nicht quantifizierbar

Die Vergabe von Glukokortikoiden konnte unter Avacopan reduziert werden, und damit einhergehend wurde das Sicherheitsrisiko für die Patienten minimiert, das von Glukokortikoiden ausgeht. Gleichzeitig war die Wirksamkeit von Avacopan in verschiedenen Endpunkten mit dem von Prednison vergleichbar, meist sogar numerisch oder sogar statistisch signifikant überlegen. In keinem Endpunkt war Avacopan Prednison unterlegen. 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 als Prednison ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avacopan bei der Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

GPA und MPA gehören zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (kurz: AAV). AAV ist eine seltene systemische Gefäßentzündung, die multiple Organe schädigen kann. Die Krankheit ist chronisch und tritt in unregelmäßigen Schüben auf, Auslöser dieser Rezidive sind nicht bekannt. Schon der erste Schub kann extreme nephrotoxische Auswirkungen haben und ein Nierenversagen hervorrufen. In unbehandeltem Zustand verstarben früher 80 % der Patienten mit GPA oder MPA innerhalb von 2 Jahren nach Beginn der Erkrankung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Ziel der Therapie ist eine anhaltende Remission der Erkrankung, eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Normalisierung der Organfunktionen, insbesondere der Niere, die am stärksten von AAV betroffen ist. Hierbei wird zwischen einer Induktions- und Erhaltungstherapie unterschieden. Je nach Krankheitsschwere und Zustand des Patienten, d.h. lebens- und organbedrohend bzw. nicht lebens- und organbedrohend, aber auch bestimmt durch Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen verfügbarer Medikationen, ist die Therapie stets patientenindividuell.

Aktuelle Therapieverfahren beruhen auf dem Einsatz von Glukokortikoiden wie Prednison oder Prednisolon sowie von stark wirksamen Zytostatika wie Cyclophosphamid, Rituximab, Azathioprin und Methotrexat (1, 2). Jedoch sind die Wirkstoffe Azathioprin, Methotrexat und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mycophenolat Mofetil für MPA und GPA nicht zugelassen. Rituximab ist nur für die schwere aktive MPA und GPA zugelassen. Cyclophosphamid ist nur für die schwere progrediente GPA zugelassen, nicht jedoch für MPA.

Herkömmliche Therapien leiten zwar schnell und effektiv eine Remission der Erkrankung ein, schützen aber nicht vor Rezidiven und haben aufgrund ihrer eher unspezifischen Wirkungsweise zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente sind so schwerwiegend, dass sie mehr als die Hälfte aller Todesfälle von GPA/MPA Patienten im ersten Jahr nach Diagnose verursachen, während die aktive Vaskulitis nur für 14 % der Todesfälle im ersten Jahr nach Diagnose der Vaskulitis verantwortlich ist (3). Insbesondere die Vergabe von Glukokortikoiden ist für die Patienten kritisch, sodass die Dosierung möglichst niedrig und nur auf einen kurzen Zeitraum begrenzt sein sollte. Das Anwendungsgebiet hoch dosierter Glukokortikoide ist daher auf die Induktion einer Remission beschränkt und stellt selbst dort schon eine erhebliche Belastung der Patienten dar.

Durch den Einsatz von Avacopan, das einem gänzlich anderen, deutlich spezifischeren Wirkmechanismus folgt, kann eine massive Reduktion der üblicherweise benötigten Glukokortikoid-Dosis erreicht werden. Avacopan stellt damit eine erste Alternative zu den herkömmlichen Therapien dar. Bei verbesserter oder vergleichbarer Wirksamkeit verfügt Avacopan (Tavneos®) über ein besseres Sicherheitsprofil.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) | kleiner als 2.180 bis 2.282 |
| ^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) | Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) | beträchtlich | kleiner als 2.180 bis 2.282 |
| ^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) | <u>Kosten für Avacopan (Tavneos®):</u> 98.913,91 € ^b bis 102.210,22 € ^c <u>Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen:</u> Patientenindividuell |
| ^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Avacopan (Tavneos®): 10 mg, 30 St., PZN: 17441932 ^c Avacopan (Tavneos®): 10 mg, 180 St., PZN: 17441949 | | |

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|-------------------------------|-----------------|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| Nicht zutreffend ^b | | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

^b Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation (4).

Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte

Die Behandlung mit Avacopan (Tavneos®) sollte von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das in der Diagnose und Behandlung von GPA oder MPA erfahren ist.

Überwachungsmaßnahmen

Die Behandlung mit Avacopan (Tavneos®) sollte klinisch neu beurteilt werden, wenn die Alanin-Aminotransferase (ALT) oder die Aspartat-Aminotransferase (AST) mehr als das 3-fache der oberen Grenze des Normalwertes beträgt. Die Behandlung mit Avacopan muss vorübergehend abgesetzt werden, wenn ALT oder AST mehr als das 5-fache der oberen Normgrenze beträgt sowie wenn die hepatischen Transaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Grenzwerts der Norm erhöht sind, zusammen mit einer Erhöhung des Bilirubins auf mehr als das 2-fache des oberen Grenzwerts der Norm.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Avacopan (Tavneos®) beträgt 30 mg (3 Hartkapseln zu je 10 mg), die zweimal täglich, morgens und abends, mit dem Essen oral eingenommen werden. Die Hartkapseln sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden und dürfen nicht zerdrückt, gekaut oder geöffnet werden.

Wenn ein Patient eine Dosis vergisst, sollte die vergessene Dosis so bald wie möglich nachgeholt werden, es sei denn, sie liegt innerhalb von drei Stunden vor der nächsten geplanten Dosis. Wenn innerhalb von drei Stunden, dann sollte die vergessene Dosis nicht eingenommen werden.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit leichter oder mäßiger Funktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen zu überwachen und eine angemessene symptomatische Behandlung und unterstützende Maßnahmen zu gewährleisten.

Gegenanzeigen

Avacopan (Tavneos®) ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie der verwendeten Hilfsstoffe kontraindiziert.

Interaktionen

Avacopan (Tavneos®) ist ein Substrat von CYP3A4. Die gleichzeitige Verabreichung von Induktoren oder Inhibitoren dieses Enzyms kann die Pharmakokinetik von Avacopan beeinflussen.

Grapefruit und Grapefruitsaft können die Konzentration von Avacopan erhöhen und sollten daher vermieden werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Avacopan (Tavneos®) sollte bei Patienten mit Lebererkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Vor Beginn der Therapie sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Die Patienten sollten auf erhöhte Leberfunktionstests überwacht werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Avacopan (Tavneos®) enthält als Hilfsstoff Macrogolglycerolhydroxystearat, das Magenverstimmungen und Durchfall verursachen kann.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Avacopan auf die menschliche Fertilität vor. Avacopan (Tavneos®) wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen. Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen

Avacopan (Tavneos®) hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

1. 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–