

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Avacopan (Tavneos®)*

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 09.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	19
2.4 Referenzliste für Modul 2.....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	18

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Unkontrollierte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten durch ANCA-Antikörper.....	8
Abbildung 2-2: Strukturformel von Avacopan.....	9
Abbildung 2-3: Pharmakokinetisches Profil von Avacopan bei gesunden Probanden.....	10
Abbildung 2-4: Avacopan verringert die Aktivierung neutrophiler Granulozyten nach Stimulation mit C5a.....	11
Abbildung 2-5: Box- und Whisker-Diagramme der durchschnittlichen Talkonzentrationen von Avacopan im Plasma für Besuche nach Tag 1.....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6-MP	6-Mercaptopurin
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BVAS	Birmingham Vasculitis Damage Score
CD20	Cluster of differentiation 20
CD88	Cluster of Differentiation 88
CV	Variationskoeffizient
C5	Complement component 5
C5aR	C5a-Rezeptor
DNS	Desoxyribonukleinsäure
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assays
ERA	European Renal Association
ESRD	End stage renal disease
EULAR	European League against Rheumatism
Fc-region	Fragment crystallisable region
GM	Geometrisches Mittel
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IL	Interleukin
i.v.	intravenös
MAC	Membran-Angriffs-Komplex (Membrane attack complex)
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Protein Myeloperoxidase
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten der PK-Analyse-Population
n	Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen
ng/mL	Nanogramm / Milliliter

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PK	Pharmakokinetisch bzw. Pharmakokinetik
PR3	Protein Proteinase 3
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung
SH	Sulfhydryl
TNF	Tumor Nekrose Faktor
UMP	Uridinmonophosphat
VDI	Vasculitis Damage Index

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Avacopan</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Tavneos®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>Noch nicht zugewiesen</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17441932		10 mg	30 Hartkapseln
17441949		10 mg	180 Hartkapseln

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### **Pathophysiologie der ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) und der Unterformen Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und Mikroskopische Polyangiitis (MPA)**

Die ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV) ist eine seltene systemische Gefäßentzündung, hervorgerufen durch eine Autoimmunreaktion, und zeichnet sich durch die Entzündung kleiner Blutgefäße und Blutkapillaren ohne Ablagerungen von Immunkomplexen aus (1). Auto-Antikörper binden dabei körpereigene Oberflächenproteine auf neutrophilen Granulozyten (ANCA = Anti-neutrophil cytoplasmic antibody). Abhängig davon, welche Oberflächenproteine von den Antikörpern erkannt werden und ob sich Granulome in der Lunge bilden, wird AAV als Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, vormals Wegener'sche Granulomatose: Antikörper gegen das Proteinase 3, PR3), mikroskopische Polyangiitis (MPA: Antikörper gegen das Protein Myeloperoxidase, MPO) oder eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, vormals Churg-Strauss Syndrom: Oberflächenproteine auf eosinophilen Granulozyten) klassifiziert (1, 2). Die GPA wird von der MPA diagnostisch außerdem durch die Bildung von Granulomen (entzündungsbedingte, knotenartige Gewebeneubildungen) abgegrenzt, die in der MPA fehlen (3). Molekular werden GPA und MPA differentialdiagnostisch weiterhin anhand der Antikörperaffinität (anti-PR3 oder anti-MPO) unterschieden. Die durch AAV hervorgerufenen Entzündungsprozesse finden in kleineren bis mittelgroßen Gefäßen statt, sodass aufgrund der starken Durchblutung primär Nieren oder die Lungen von der Erkrankung betroffen sind.

#### **Die Rolle des Komplementsystems**

ANCA-assoziierte Vaskulitiden werden durch autoreaktive Antikörper („ANCA“ = antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) hervorgerufen und führen zu einer unkontrollierten Aktivierung des Komplementsystems (3). Das Komplementsystem ist eine Komponente des angeborenen Immunsystems und wird sowohl durch spezifische Trigger (klassischer Weg und Lectin-Aktivierung) als auch durch spontane Selbstaktivierung auf niedrigem Niveau (alternativer Weg) aktiviert. Neben der spezifischen Attacke von fremden, apoptotischen oder entarteten Zellen, wirken andere Effektoren des Komplementsystems als Verstärker der Immunantwort und Entzündungsreaktion (4). C5 stellt ein essenzielles Effektorprotein dar, das durch proteolytische Spaltung zu reaktivem C5a und C5b umgewandelt wird. Während C5b als Bestandteil des Membran-Angriffs-Komplex (MAC) an der

Eliminierung mikrobieller Zellen beteiligt ist, aktiviert C5a durch Bindung und Aktivierung des C5a-Rezeptors CD88 weitere Signalkaskaden der angeborenen Immunantwort (4).

Durch ANCA-Antikörper mobilisierte neutrophile Granulozyten aktivieren das Komplementsystem durch Expressierung des Proteins C5 und eine Aktivierung desselben durch Spaltung zu C5a und C5b. C5a wiederum aktiviert neutrophile Granulozyten. Weiterhin bindet C5a an den C5a-Rezeptor (C5aR = CD88) auf Epithelzellen der Blutgefäße und Glomeruluszellen der Niere. Das Endothel in Blutgefäßen und Glomeruli lockert sich, wodurch Flüssigkeit und Granulozyten in das umliegende Gewebe einwandern und eine Vaskulitis bzw. konsekutiv eine Funktionseinschränkung der Niere hervorrufen.

ANCAs binden an Oberflächenproteine auf neutrophilen Granulozyten und Monozyten. Die häufigsten und am besten dokumentierten Bindungsziele der ANCA sind die Proteine Myeloperoxidase (MPO) und Proteinase 3 (PR3) (3, 5, 6). Die Bindung von ANCA an MPO, PR3 oder andere Autoantigene aktiviert neutrophile Granulozyten, die daraufhin chemoattraktive Botenstoffe, unter anderem die Komplement-Komponente C5a, sezernieren (3). Damit aktivieren ANCA-Antikörper den alternativen Weg der Komplementkaskade.

C5a ist ein Effektorprotein der Komplement-Kaskade und bindet an den C5a-Rezeptor (C5aR, CD88) auf neutrophilen Granulozyten, auf Glomeruluszellen der Niere und auf Epithelzellen der Blutkapillaren und kleinen Gefäße.

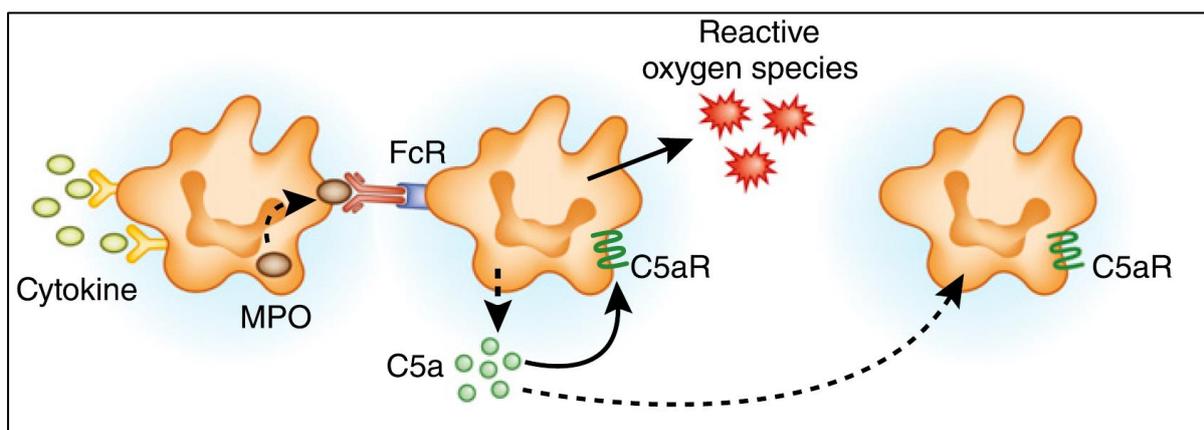


Abbildung 2-1: Unkontrollierte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten durch ANCA-Antikörper.

Durch Stimulation mit Zytokinen exprimierte MPO oder PR3 werden von autoreaktiven ANCA-Antikörpern gebunden und lösen dadurch die weitere Aktivierung der neutrophilen Granulozyten sowie Sezernierung von C5 aus. C5 wird von einem Proteinkomplex, der C5 Konvertase, in C5a und C5b gespalten, wodurch C5a und C5b aktiviert werden. Aktiviertes C5a bindet an C5a-Rezeptoren CD88, der unter anderem auf neutrophilen Granulozyten exprimiert wird, und zu einer zusätzlichen Aktivierung der neutrophilen Granulozyten führt. Abbildung nach (7, 8).

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Durch Aktivierung über ANCA-Antikörper und die zusätzliche Stimulierung durch Bindung von freigesetztem C5a an C5a-Rezeptoren, werden neutrophile Granulozyten in der AAV doppelt aktiviert (9). Sie reagieren mit einem Verlust an Verformbarkeit und Abrundung, wodurch sie in den Glomeruli der Niere „steckenbleiben“, das umgebende Gewebe infiltrieren und sich dort ansammeln. Die zunehmende „Verstopfung“ und nachfolgende Entzündung der renalen Glomeruli durch die neutrophilen Granulozyten, sowie periglomeruläre Ablagerungen nekrotischer neutrophiler Granulozyten können bis hin zu einem totalen Verlust der Nierenfunktion führen.

Des Weiteren lockert sich die Epithelschicht der Blutkapillaren durch die Bindung von C5a an den C5aR auf den Epithelzellen. Dies führt in Kombination mit der Einwanderung der aktivierten neutrophilen Granulozyten ins Gewebe zu massiven Gefäßentzündungen (8, 10), einer C5a-vermittelten Vaskulitis. Da neutrophile Granulozyten ca. 99 % aller Granulozyten darstellen, resultiert ihre unkontrollierte Aktivierung in einer massiven Aktivierung des angeborenen Immunsystems.

**Wirkmechanismus von Avacopan**

Avacopan (Entwicklungsbezeichnung: CCX168) ist der erste selektive Antagonist des humanen C5a-Rezeptors (11). Avacopan ist ein chirales Molekül und liegt als weißlicher bis bräunlicher Feststoff vor (Abbildung 2-2).

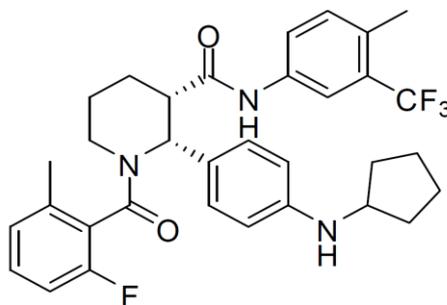


Abbildung 2-2: Strukturformel von Avacopan.

Quelle: ChemoCentryx interne Dokumente.

Avacopan blockiert kompetitiv schon in nanomolarer Konzentration die Bindung von C5a an den C5a-Rezeptor und verhindert so die Aktivierung der C5aR-exprimierenden Zellen. Dazu gehören Leukozyten (neutrophile Granulozyten, Mastzellen und Makrophagen), aber auch Neuronen, renale Glomeruluszellen und Epithelzellen der Blutkapillaren (12, 13). Durch ANCAs angeregte neutrophile Granulozyten sezernieren unter Avacopan zwar weiterhin C5a, reagieren aber nicht mehr auf C5a, wodurch eine weitere Selbstaktivierung der neutrophilen Granulozyten sowie die damit einhergehende Entzündungsreaktion verhindert werden. Die neutrophilen Granulozyten bleiben flexibel und sammeln sich nicht in Blutkapillaren und renalen Glomeruli an, wodurch die Entstehung einer Glomerulonephritis gehemmt wird.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zusätzlich verhindert Avacopan die entzündliche Reaktion von Epithelzellen der Blutkapillaren auf C5a.

Avacopan ist kein vollständiger Inhibitor der Komplementkaskade oder Inaktivator von C5a. Die Aktivität der Komplement-Komponente C3a und die Bildung von C5a-abhängigen MACs bleiben unberührt. Diese sind essenziell zur Bekämpfung bakterieller Infektionen und sind auch in Gegenwart von Avacopan funktionsfähig (11).

Mit der oralen Einnahme von zweimal täglich 30 mg wurden stabile Plasmalevel bei Probanden erreicht (Abbildung 2-3). Die neutrophilen Granulozyten gesunder Probanden reagierten nach Einnahme von Avacopan deutlich geschwächt auf eine Stimulation mit C5a (Abbildung 2-4) (13).

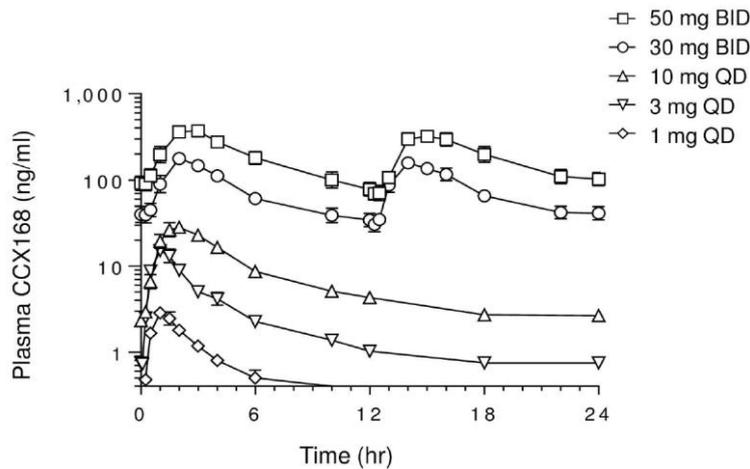


Abbildung 2-3: Pharmakokinetisches Profil von Avacopan bei gesunden Probanden

Plasmakonzentrationen von Avacopan im Zeitverlauf nach oraler Einnahme von einmal täglich 1 mg (◇) oder 3 mg (▽) oder 10 mg (Δ), oder zweimal täglich 30 mg (○) oder 50 mg (□) für 7 Tage.

Datenpunkte repräsentieren Mittelwert und Standardfehler, n=6 pro Gruppe; eine Ausnahme bildet 1 mg mit n=5. (13).

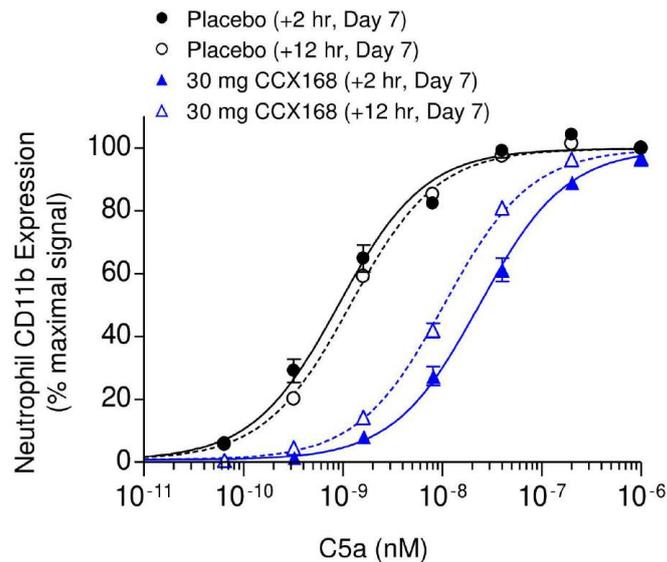


Abbildung 2-4: Avacopan verringert die Aktivierung neutrophiler Granulozyten nach Stimulation mit C5a.

Freiwillige Probanden nahmen 7 Tage lang zweimal täglich Placebo oder 30 mg Avacopan ein. 2 (●) oder 12 (○) Stunden nach der letzten Dosis Placebo und 2 (▲) oder 12 (△) Stunden nach der letzten Dosis Avacopan wurde Vollblut entnommen und die daraus isolierten neutrophilen Granulozyten mit C5a stimuliert. C5a-induzierte Aktivierung der neutrophilen Granulozyten wurde durch Messung der Hochregulierung von CD11b auf der Zelloberfläche ermittelt. (13).

In drei multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien wurde Avacopan in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid erfolgreich bei AAV-Patienten eingesetzt. Das Studienprogramm von Avacopan umfasste insgesamt 440 Patienten. Die Studie CLEAR (CL002\_168) wurde als konzeptioneller Beweis (proof of concept) durchgeführt, während in der Studie CLASSIC (CL003\_169) der Fokus auf Sicherheit gelegt wurde (14, 15). Die Ergebnisse der CLEAR-Studie (Phase II) zeigten, dass Avacopan orales Prednison sicher und wirksam ersetzen kann. In der CLASSIC-Studie (Phase II) wurde nachgewiesen, dass Avacopan selbst dann sicher ist, wenn es zusätzlich zu einer vollen Dosis des Glukokortikoids verabreicht wird. Es wurde außerdem gezeigt, dass Avacopan einen positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Vaskulitis-spezifische Endpunkte wie Remission gemessen am BVAS, renaler Funktion und kumulativen Organschäden hat (16). Die konfirmatorische Phase III Studie ist die ADVOCATE Studie (CL010\_168), in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan zur Induktion und Aufrechterhaltung einer Remission bei AAV-Patienten bewertet wurde (17). In dieser randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie wurde an 331 Patienten gezeigt, dass Avacopan im Vergleich zu Prednison bei dem Erreichen einer Remission nach 26 Wochen statistisch nicht unterlegen und bei dem Erhalten einer Remission nach 52 Wochen statistisch überlegen ist (18). In einer Fallstudie über eine Dauer von 35 Monaten konnten bei einem GPA-Patienten, der eine langjährige AAV-Krankheitsgeschichte mit multiplen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Rezidiven und einem lebensbedrohlichen Krankheitszustand vorwies, erfolgreich Glukokortikoide und die Immunsuppressiva Leflunemid und Methotrexat durch Avacopan ersetzt werden, die Dosierung von Rituximab wurde reduziert, ohne dass weitere Rezidive oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten (19).

**Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden von Avacopan und dem Metaboliten M1 als Talkonzentration bestimmt (20). In einer Massenbilanzstudie wurde der Metabolit M1 als einziger wichtiger zirkulierender Metabolit im Menschen identifiziert. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden die Konzentrationen von Avacopan und dem Metaboliten M1 in Plasmaproben in Abhängigkeit der Begleitmedikation Rituximab bzw. Cyclophosphamid ermittelt.

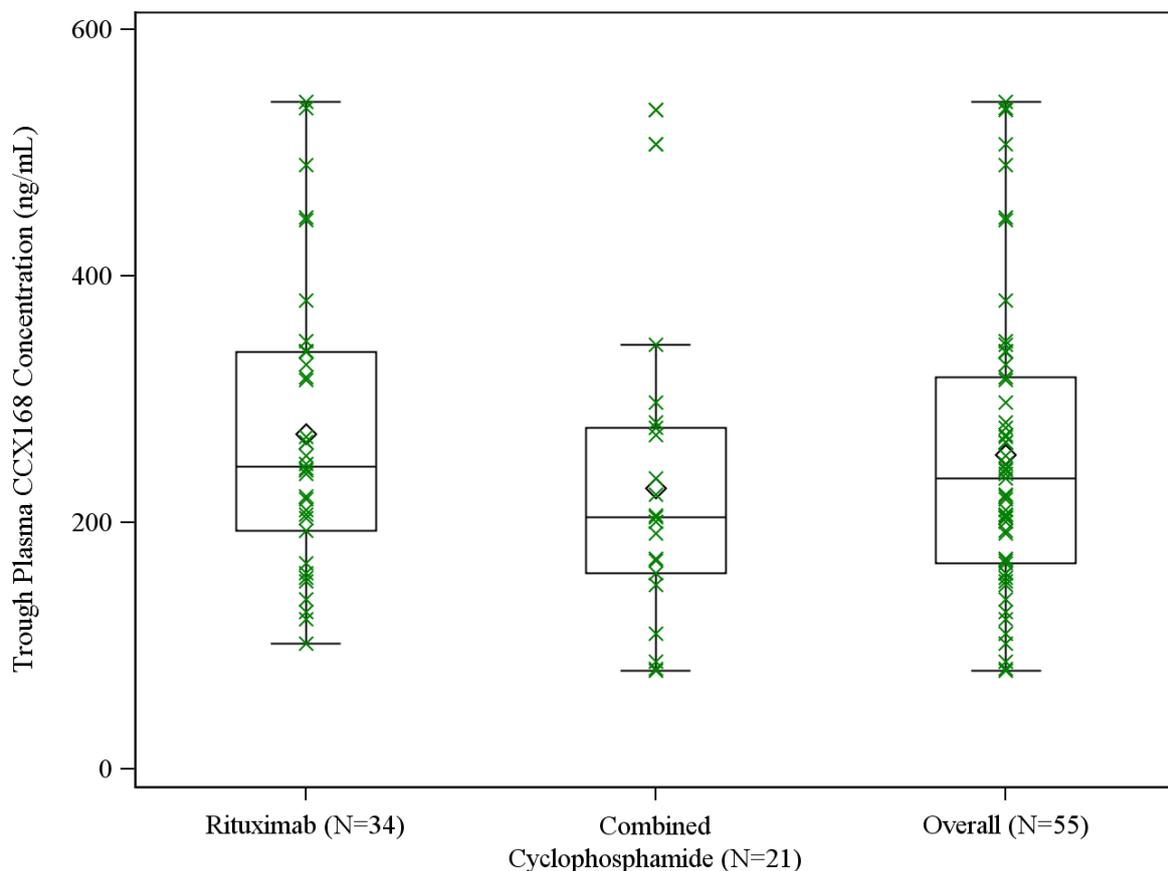


Abbildung 2-5: Box- und Whisker-Diagramme der durchschnittlichen Talkonzentrationen von Avacopan im Plasma für Besuche nach Tag 1.

Die untere Konzentrationsgrenze von Avacopan lag bei 1,0 ng/mL.

Die beobachteten Talkonzentrationen sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Abbildung 2-5). Es gab keinen signifikanten Unterschied in den zwischen den mit Rituximab behandelten Patienten und den mit Cyclophosphamid behandelten Patienten. Somit hat die Begleitmedikation mit Rituximab oder Cyclophosphamid keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Avacopan oder dem Metaboliten M1.

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Aktuelle Therapieverfahren beruhen gemäß Empfehlung der Leitlinie auf dem Einsatz von Glukokortikoiden wie Prednison oder Prednisolon sowie auf stark wirksamen Zytostatika wie Rituximab, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil und Leflunomid (21-23). In Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs, der Krankheitsschwere und des Behandlungsstatus werden patientenindividuell Arzneimittel verwendet, die aber teilweise nicht für die Indikation zugelassen sind. Azathioprin und Methotrexat weisen keine Zulassung für AAV auf. Cyclophosphamid ist nur für schwere progrediente GPA, nicht jedoch für MPA zugelassen. Nur Rituximab ist für GPA und MPA zugelassen, allerdings auch nur für die schwer progrediente Form.

### **Wirkmechanismus der verwendeten Glukokortikoide**

Systemische Glukokortikoide sind durch ihre starke, allerdings unspezifische antiinflammatorische Wirkung seit Jahrzehnten essenzieller Bestandteil der AAV-Therapie während der gesamten Therapiephase (22). Aufgrund ihrer potenten entzündungshemmenden und immunsuppressiven Wirkung leiten sie schnell und effektiv eine Remission der Vaskulitis-Symptome ein, sodass Glukokortikoide in erster Linie in der Induktionsphase und zur Behandlung von Rezidiven eingesetzt werden. Aus Mangel an alternativen Therapiemöglichkeiten werden Glukokortikoide auch, nach individuellem Bedarf, langfristig mit geringer Dosis in der Erhaltungstherapie eingesetzt (24). Von langfristiger Behandlung mit hochdosierten Glukokortikoiden wird allerdings abgeraten, da Glukokortikoide durch die Ähnlichkeit zu körpereigenen Steroidhormonen starke Nebenwirkungen bzw. toxische Effekte verursachen. Die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse korrelieren im Wesentlichen mit der Dauer der Therapie und der Höhe der Dosis.

Systemische Glukokortikoide beeinflussen dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Prednison und Prednisolon können das physiologische Hydrocortison ersetzen, das im Körper für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus (Zuckerhaushalt, Knochenhomöostase, Blutdruck und weitere Funktionen) sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems essentiell ist (25). In höheren Dosen wirken Prednison, Prednisolon und

Methylprednisolon schnell entzündungshemmend und verzögert immunsuppressiv (26, 27). Glukokortikoide inhibieren auf multifaktorielle Weise das Entzündungsgeschehen. Über die Bindung an spezifische zytoplasmatische Glukokortikoid-Rezeptoren aktivieren sie antiinflammatorische Proteine wie den Phospholipase A2-Hemmer Lipcortin, der die Produktion zahlreicher proinflammatorischer (entzündungsfördernder) Zytokine hemmt, parallel inhibieren sie die Transkription oder Aktivierung pro-inflammatorischer Proteine (25).

### **Wirkmechanismus der verwendeten Zytostatika**

Zytostatika entfalten ihre immunsuppressive Wirkung dadurch, indem sie die Proliferation anderer Zellen wie z.B. Lymphozyten hemmen. Die unterschiedlichen Wirkungsweisen lassen sich auf die Struktur der natürlichen und/oder der chemischen Substanz zurückführen. Weil Zytostatika eine hohe Affinität zu Zellen haben, die eine kurze Verdopplungszeit vorweisen, werden zahlreiche Nebenwirkungen beobachtet, die sich in möglichen Magen-Darm-Beschwerden, Haarausfall oder Knochenmarksdepression äußern können.

#### ***Cyclophosphamid***

Cyclophosphamid wird in Kombination mit systemischen Glukokortikoiden bei erwachsenen Patienten für die Remissionsinduktion bei AAV mit organ- und lebensbedrohlichen Komplikationen angewendet (22, 28).

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine und chemisch mit dem Stickstofflost verwandt. Cyclophosphamid ist *in vitro* inaktiv und wird erst *in vivo* durch Leberenzyme aktiviert. Durch den Metaboliten Acrolein können urotoxische Nebenwirkungen auftreten. Cyclophosphamid wirkt stark zytotoxisch wie auch immunsuppressiv, daher wird es in der Krebstherapie wie auch zur Eindämmung starker Autoimmunreaktionen eingesetzt. Durch sein zytotoxisches nebenwirkungsreiches Profil ist der Einsatz als antiinflammatorische Substanz auf organ- und lebensbedrohliche Zustände beschränkt.

Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metabolite mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen (cross-links). Im Zellzyklus wird dadurch die Passage der Postsynthese-Phase (G2-Phase) verlangsamt. Die zytotoxische Wirkung ist zellzyklusspezifisch, aber nicht zellzyklusphasenspezifisch. Schnell proliferierende Immunzellen wie T-Lymphozyten sind ebenfalls stark betroffen. Zusätzlich inhibiert Cyclophosphamid die Funktion von Monozyten, resultierend in verringerter Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-1 und TNF. Ebenso wird die humorale Immunreaktion durch Einfluss auf die Aktivierung und Differenzierung von B-Lymphozyten beeinflusst. Diese kumulativen Effekte resultieren in einer starken antiinflammatorischen Wirkung von Cyclophosphamid (zusammengefasst von (29)).

**Rituximab**

Eine Alternative zu Cyclophosphamid ist Rituximab, ebenfalls in Kombination mit systemischen Glukokortikoiden für die Remissionsinduktion von schwerer GPA und MPA bei erwachsenen Patienten zugelassen und eingesetzt als *i.v.* Infusion (22, 30, 31).

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der das Protein cluster of differentiation 20 (CD20) auf der Oberfläche gereifter B-Lymphozyten bindet (31). Durch Bindung von Rituximab wird CD20 auf speziellen cholesterin- und sphingolipidreichen Membranstrukturen der Zelloberfläche (Lipid Rafts) fixiert, die als Plattform für die Signaltransduktion fungieren (32, 33). Der an der Zelloberfläche gebundene Antikörper kann mittels seiner Fc-Region (fragment crystallisable region) das Komplementsystem binden und aktivieren und dadurch die Depletion des B-Lymphozyten durch das Komplementsystem verursachen. In geringerem Maße wird zusätzlich durch Bindung an Fc-Rezeptoren eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität oder Apoptose (programmierter Zelltod) der Zielzelle ausgelöst (34).

**Azathioprin**

Azathioprin in Kombination mit niedrig dosierten Glukokortikoiden ist als Standard in der remissionserhaltenden AAV-Therapie etabliert und wird entsprechend bei GPA und MPA angewendet, obwohl es für diese Indikation nicht zugelassen ist (22).

Azathioprin ist ein Imidazol-Derivat von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird *in vivo* in 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol aufgespalten. 6-MP passiert rasch Zellmembranen und wird intrazellulär in eine Anzahl von Purin-Thioanaloga umgewandelt, zu denen als das wichtigste aktive Nukleotid die Thioinosinsäure gehört. Azathioprin beeinflusst sowohl die Immunantwort als auch das Tumorwachstum. Obwohl der genaue Mechanismus für diese Wirkung nicht bekannt ist, wurden verschiedene Mechanismen postuliert: a) eine Wirkung des freigesetzten 6-MP als Purin-Antimetabolit, b) die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung, c) die Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch die Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten), d) Störung der DNS-Replikation durch Einbau der Purin-Thioanaloga in die DNS (35) (30).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Azathioprin und seine Metabolite eine Rolle bei der Regulation der Apoptose der T-Lymphozyten, hauptsächlich der T-Gedächtnis-Zellen, spielen. Dies lässt vermuten, dass Azathioprin bei Autoimmunerkrankungen und bei chronisch entzündlichen Erkrankungen in erster Linie durch die Eliminierung von pathogenen Gedächtnis-T-Zellen wirksam ist (35) (30).

**Methotrexat**

Methotrexat in Kombination mit hoch dosierten Glukokortikoiden wird bei neu diagnostizierter oder refraktärer AAV ohne organ- oder lebensbedrohlichen Zustand eingesetzt. Zusätzlich ist es in Kombination mit niedrig dosierten Glukokortikoiden als Alternative zu Azathioprin in der remissionserhaltenden AAV-Therapie etabliert und wird entsprechend bei GPA und MPA angewendet (22).

Methotrexat ist ein Folsäure-Analogon aus der Gruppe der zytotoxischen Antimetabolite. Aus Methotrexat entstehen durch das Enzym Folylpolylglutamat-Synthetase Polyglutamate, die in der Zelle zurückgehalten werden (30). Diese besitzen eine wesentlich höhere Affinität zur Dihydrofolat-Reduktase als die Folsäure selbst und bewirken somit eine kompetitive Hemmung des Enzyms. Folsäure ist essentiell für die Nukleinsäuresynthese, durch Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase wird somit die DNS-Replikation gestört und die Zellproliferation verhindert (30). Aktiv proliferierende Gewebe reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf diese Wirkung von Methotrexat, allerdings ist Methotrexat darüber hinaus nicht Gewebe- oder Zelltyp-spezifisch (30). Während für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die *de-novo*-Synthese von Purinen unerlässlich ist und andere Zelltypen Nukleotide wiederverwerten können, wirkt Methotrexat stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen (30, 36).

Neben seiner allgemeinen zytostatischen Wirkung hat Methotrexat in niedrigeren Dosierungen eine starke antiinflammatorische Wirkung. Die Expression inflammatorischer Zytokine wird gehemmt. Vermutet wird dabei, dass Methotrexat die Adenosinfreisetzung fördert und dadurch den Adenosin A2A Rezeptor aktiviert, einen potenten Inhibitor der Synthese neutrophiler Leukotriene (37).

### ***Mycophenolat Mofetil***

Mycophenolat Mofetil ist für die Behandlung von AAV nicht offiziell zugelassen, wird aber dennoch in der aktuellen deutschen Leitlinie für AAV bei Unverträglichkeit von Azathioprin und Methotrexat an deren Stelle empfohlen (22, 24).

Mycophenolat Mofetil ist der 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure, einem hoch wirksamen, selektiven, nicht kompetitiven und reversiblen Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Diese hemmt die *de-novo*-Synthese des Guanodinukleotids, ohne selbst in die DNS eingebaut zu werden. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die *de-novo*-Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können, wirkt Mycophenolat-Mofetil stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen (36, 38).

### ***Leflunomid***

Leflunomid ist als antirheumatisches Basistherapeutikum für die Behandlung von aktiver rheumatoider Arthritis und von aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen, wird aber in der aktuellen Leitlinie auch für AAV bei Unverträglichkeit von Azathioprin und Methotrexat an deren Stelle empfohlen (22, 39).

Leflunomid ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der IsoxazoleA771726. Der aktive Metabolit von Leflunomid hemmt beim Menschen das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase. Dieses ist an der *de-novo*-Synthese von Uridinmonophosphat (UMP) beteiligt.

Stimulierte T-Lymphozyten sind bei ihrer Vermehrung auf die *de-novo*-Synthese von UMP angewiesen. Unter Leflunomid werden daher die proliferative Reaktion der stimulierten T-Lymphozyten und damit indirekt einhergehend eine Aktivierung von B-Lymphozyten verhindert (39, 40).

**Abgrenzung des Wirkmechanismus von Avacopan zu vorhandenen Arzneimitteln**

Während alle bisher etablierten AAV-Medikationen unspezifisch immunsuppressiv wirken, mit allen damit einhergehenden Problemen, wird mit Avacopan ein gänzlich neuartiger Therapieansatz zur Behandlung der AAV durch selektive Blockade des C5a-Rezeptors verfolgt. C5a-Rezeptor exprimierende Zellen, allen voran neutrophile Granulozyten und Epithelzellen der Blutkapillaren, werden so vor der Aktivierung durch C5a geschützt. Die Organe, insbesondere die renalen Glomeruluszellen und die Epithelzellen der Blutkapillaren, werden vor den Effekten von C5a geschützt. Die Aktivität der Komplement-Komponente C3a und die Bildung von C5a-abhängigen MAC bleiben unberührt, sodass weiterhin ein Schutz vor Infektionen besteht.

Die Funktionen weder der Komplementkaskade noch des adaptiven Immunsystems werden beeinträchtigt; Avacopan ist therapeutisch zielgerichtet wirksam (41).

Im Gegensatz zu Glukokortikoiden greift Avacopan nicht in die Signalaktivität oder in das Expressionsmuster der Zellen ein, sondern verhindert selektiv die Bindung des Komplementfaktors C5a an den C5a-Rezeptor und unterbindet dadurch eine Aktivierung der Zielzellen durch C5a. Als wichtiger therapeutischer Meilenstein können so perspektivisch Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen vermieden, oder zumindest deutlich verringert werden (42).

Als Vorteil gegenüber Rituximab verhindert Avacopan nicht die generelle Depletion von Antikörper-produzierenden B-Zellen, sondern schützt die Organe, allen voran die renalen Glomeruluszellen und die Epithelzellen der Blutkapillaren, vor den Effekten von C5a. Die humorale Immunantwort bleibt dagegen unangetastet.

Im Gegensatz zu Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil und Leflunomid greift Avacopan nicht in die Nukleinsäuresynthese ein und beeinträchtigt dadurch weder die Aktivierung noch die Proliferation von Lymphozyten. Die adaptive Immunreaktion bleibt intakt. Ein weiterer maßgeblicher Vorteil von Avacopan ist, dass die Substanz weder zytostatisch noch potenziell karzinogen wirkt.

**2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete****2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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).	Ja	19.01.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle wurden der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Tavneos® entnommen (43).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Es sind keine weiteren Anwendungsgebiete für Avacopan vorhanden.	Nicht zutreffend.

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel, die Beschreibung der Anwendungsgebiete und die Angaben zum Wirkmechanismus wurden der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Tavneos® sowie entsprechender Fachliteratur entnommen (43).

Die Informationen zu den weiteren für das Anwendungsgebiet empfohlenen und zugelassenen Arzneimitteln wurden den Angaben in den internationalen Leitlinien, den entsprechenden Fachinformationen und der Fachliteratur entnommen.

**2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2016;3(3):122-33.
3. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):463-73.
4. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol.* 2010;11(9):785-97.

5. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1988;318(25):1651-7.
6. Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis.* 1990;15(6):517-29.
7. Yuan J, Gou SJ, Huang J, Hao J, Chen M, Zhao MH. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R140.
8. Mathern DR, Heeger PS. Molecules Great and Small: The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(9):1636-50.
9. Camous L, Roumenina L, Bigot S, Brachemi S, Fremeaux-Bacchi V, Lesavre P, et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood.* 2011;117(4):1340-9.
10. Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):359-67.
11. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(2):225-31.
12. Klos A, Tenner AJ, Johswich KO, Ager RR, Reis ES, Kohl J. The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Mol Immunol.* 2009;46(14):2753-66.
13. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of Pharmacologic and Pharmacokinetic Properties of CCX168, a Potent and Selective Orally Administered Complement 5a Receptor Inhibitor, Based on Preclinical Evaluation and Randomized Phase 1 Clinical Study. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164646.
14. ChemoCentryx. Clinical Study Report CL002\_168. 2016.
15. ChemoCentryx. Clinical Study Report CL003\_168. 2016.
16. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(11):662-71.
17. ChemoCentryx. Clinical study report CL010\_168. 2020.
18. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, Group AS. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609.
19. Ennis D, Yeung RS, Pagnoux C. Long-term use and remission of granulomatosis with polyangiitis with the oral C5a receptor inhibitor avacopan. *BMJ Case Rep.* 2020;13(10).
20. ChemoCentryx. Pharmacokinetic report CL010\_168. 2020.

21. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-94.
22. Hellmich B. Current guidelines on ANCA-associated vasculitides: Common features and differences. *Z Rheumatol*. 2017;76(2):133-42.
23. Geetha D, Jin Q, Scott J, Hruskova Z, Hanouneh M, Little MA, et al. Comparisons of Guidelines and Recommendations on Managing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep*. 2018;3(5):1039-49.
24. Schirmer JH, Moosig F. [S1 guidelines on diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]. *Z Rheumatol*. 2017;76(Suppl 3):75-6.
25. Steinfelder H, Oetjen E. Kapitel 29: Nebennierenrindenhormone. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Auflage ed: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009.
26. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-47.
27. Fauci AS. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of glucocorticoids. *Monogr Endocrinol*. 1979;12:449-65.
28. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25(1):106-9.
29. Brummaier T, Pohanka E, Studnicka-Benke A, Pieringer H. Using cyclophosphamide in inflammatory rheumatic diseases. *European journal of internal medicine*. 2013;24(7):590-6.
30. Fachinformation. Methotrexat "Lederle" Tabletten (Pfizer Pharma PFE GmbH). *Wwwfachinfode*. 2016.
31. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47(2):115-23.
32. Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology*. 2002;107(2):176-82.
33. Cragg MS, Glennie MJ. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*. 2004;103(7):2738-43.
34. Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*. 2007;44(16):3823-37.
35. Fachinformation. Azathioprin-acis 50 mg Tabletten. *wwwfachinfode*. 2016.
36. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation*. 2005;80(2 Suppl):S181-90.

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

37. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis research*. 2002;4(4):266-73.
38. Fachinformation. Mycophenolatmofetil (Aluid Pharma). [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). 2016.
39. Fachinformation. Leflunomid ratiopharm 10 mg, 20 mg Filmtabletten. 2015.
40. Gross WL, Reinhold-Keller E. Leflunomid zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis. *Dtsch Arztebl International*. 2001;98(28-29):1881-.
41. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel)*. 2016;1(4):205-15.
42. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):543-6.
43. Agency EM. Fachinformation Avacopan. 2022.