

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Avacopan (Tavneos®)*

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

### **Modul 3 A**

*Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder  
mikroskopischer Polyangiitis (MPA) bei erwachsenen  
Patienten*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 15.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	74

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht der publizierten epidemiologischen Studien zur Prävalenz und Inzidenz von GPA und MPA in Deutschland .....	31
Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz für GPA und MPA aus der Analyse von Routine-Versorgungsdaten.....	34
Tabelle 3-3: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz in der erwachsenen deutschen Bevölkerung .....	34
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	37
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	55
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	56
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	57
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	59
Tabelle 3-15: Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsaspekten .....	70
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	73

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Ablagerung MPO-positiver Zellen in Glomeruli der Niere.....	15
Abbildung 3-2: Schädigung des Nephrons.....	16
Abbildung 3-3: Therapieschema der AAV .....	24

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV	ANCA-assozierte Vaskulitis
ACR	American College of Rheumatology
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (antineutrophil cytoplasmic antibodies)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche-unter-der-Konzentrationszeit-Kurve
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
Cmax	Maximalee Plasmakonzentration
CRP	C-reaktives Protein
DCVAS	Classification Criteria in Vasculitis Study
DDD	Tagesdosis (defined daily dose)
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DRG	Diagnosis Related Groups
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assays
EMA	European Medicines Agency Algorithmus
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EGPA	Eosinophile GPA
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
ERA	European Renal Association
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
EULAR/ERA-EDTA	European League Against Rheumatism / European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
EUVAS	European Vasculitis Society
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HDPE	Polyethylen hoher Dichte
HLA-System	Humanes Leukozytenantigen-System
hsCRP	High sensitivity C-reaktives Protein
ICD	Internationale Klassifikation von Krankheiten (International Classification of Diseases)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	Internationale Einheit (international unit)
i.v.	Intravenös
k.A.	Keine Angabe
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
PR3	Proteinase 3
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTU	Propylthiouracil
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
UKGPRD	United Kingdom General Practice Research Database
USA	United States of America
µmol	Mikromol
VerfO	Verfassungsordnung
VDI	Vaskulitis Damage Index
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

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) (1, 2). 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.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 15. Oktober 2020 hat ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2020-B-217) stattgefunden. Neben Fragen zu den Vaskulitis-spezifischen Endpunkten und Operationalisierungen wurde die Frage gestellt, ob der Vergleichsarm der pivotalen Studie ADVOCATE den aktuellen Versorgungsstandard darstellt, wie er in der aktuellen AAV-Leitlinie beschrieben ist. Als Antwort auf diese Frage bestimmte der G-BA für das damals geplante Anwendungsgebiet „Jugendliche und Erwachsene mit Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, vormals Wegener’sche Granulomatose) oder mikroskopische Polyangiitis (MPA)“ eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Avacopan, die sich an der EULAR/ERA-Leitlinie orientiert. Sowohl bei Patienten mit lebens- und organbedrohenden Manifestationen als auch bei Patienten ohne lebens- und organbedrohenden Manifestationen wird eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie unter Berücksichtigung von Immunsuppressiva und Glukokortikoiden festgelegt (3). Der Arzt soll patientenindividuell entscheiden, welche möglichen Arzneimittel eingesetzt werden.

Gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA muss „die zweckmäßige Vergleichstherapie [...] eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen (4):

- a) Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- b) Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.

- c) Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- d) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“

Für das Anwendungsgebiet sind gemäß Anforderung a) Rituximab, Cyclophosphamid, Dapson, Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon zugelassen. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt nach Anforderung b) eine Plasmapherese in Betracht. Während zu Anforderung c) keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet vorliegen, wurde entsprechend Anforderung d) vom G-BA eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Bei der systematischen Recherche wurden vom G-BA ein systematischer Review und drei Leitlinien identifiziert. Bei den Leitlinien handelt es sich um die europäischen Leitlinien „EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis“ aus dem Jahr 2017 und „European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative 2019“, sowie die kanadische Leitlinie „CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides“ aus dem Jahr 2016 (3). Gemäß § 35a Absatz 7 SGB V wurden die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft beteiligt.

Den Empfehlungen der identifizierten Leitlinien folgend, wird die Therapie der GPA und MPA in zwei Behandlungsphasen unterteilt: in die Induktionsphase und in die Erhaltungsphase. Außerdem richtet sich die Behandlung nach dem Schweregrad der Erkrankung. Die Wirkstoffe sollen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie eingesetzt werden. Das bedeutet, dass der Arzt unter Berücksichtigung der genannten Kriterien für jeden Patienten individuell entscheidet, welche der möglichen Arzneimittel eingesetzt werden.

In der Induktionsphase steht die Einleitung der Remission im Vordergrund. In der EULAR/ERA-EDTA Leitlinie werden für Patienten mit organ- oder lebensbedrohenden Manifestationen zur Induktion der Remission die Immunsuppressiva Cyclophosphamid oder Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden empfohlen. Für Patienten ohne organ- oder lebensbedrohenden Manifestationen wiederum wird von der Leitlinie eine Kombination der Immunsuppressiva Methotrexat oder Mycophenolat Mofetil mit Glukokortikoiden empfohlen.

Nach der Induktionsphase schließt sich die Erhaltungstherapie an, um vor dem Auftreten neuer Rezidive, die häufig bei der ANCA-assozierten Vaskulitis (AAV) beobachtet werden, zu schützen. Zum Erhalt der Remission werden gemäß EULAR/ERA-EDTA Leitlinie unabhängig der Krankheitsschwere Azathioprin, Methotrexat oder Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden empfohlen.

Es besteht eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den von der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln (3). Die Wirkstoffe Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolat Mofetil sind 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.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da es sich bei Avacopan (Tavneos®) um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V handelt, müssen keine Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V im Vergleich zur zVT erbracht werden.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das Anwendungsgebiet von Avacopan wurde der Produktinformation entnommen (5). Ausführungen zum Orphan Drug-Status von (1) stammen aus EMA-Berichten zur orphan designation. Allgemeine Ausführungen zu Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden liegen in der entsprechenden EG-Richtlinie und dem SGB V vor. Die Ausführung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen der Festlegung vom G-BA im Rahmen des G-BA Beratungsgesprächs am 15. Oktober 2020 (3).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Agency EM. Public summary of opinion on orphan designation - MPA. 2015.
2. Agency EM. Public summary of opinion on orphan designation - GPA. 2015.
3. Gemeinsamer B. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2020-B-217. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2021.
5. Agency EM. Fachinformation Avacopan. 2022.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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).

#### **Klassifizierung der Erkrankung**

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, vormals Wegener'sche Granulomatose), die eosinophile GPA (EGPA) und die mikroskopische Polyangiitis (MPA) gehören zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (kurz: AAV). ANCA-assoziierte Vaskulitiden sind systemische Gefäßentzündungen ohne Ansammlung von Immunkomplexen (1). In der internationalen ICD-10-GM-Klassifikation ist GPA bezeichnet als M31.3; MPA ist als M31.7 klassifiziert.

Klare Definitionen von GPA, MPA, EGPA und anderen systemischen Vaskulitiden liefert die Chapel Hill Consensus Conference aus dem Jahr 2012 (1). Im Jahr 2006 wurde ein Algorithmus entwickelt, der die Klassifikation des American College of Rheumatology von 1990 und die Definitionen der Chapel Hill Consensus Conference von 1993 zusammenfasst, um die Klassifizierung der Patienten mit GPA, MPA oder EGPA für epidemiologische und klinische Studien zu vereinfachen (2). Die Kriterien zur Klassifikation und Diagnose der Erkrankung im Rahmen der Current Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study (DCVAS) wurden noch erweitert (3).

Die Chapel Hill Consensus Conference aus dem Jahr 2012 hat die Erkrankung AAV und die Varianten GPA, MPA und EGPA folgendermaßen definiert (1, 4):

- **AAV:** Nekrotisierende Vaskulitis, mit wenigen oder keinen Immunablagerungen, die vorwiegend kleine Gefäße betrifft (d.h. Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleine Arterien), assoziiert mit Myeloperoxidase (MPO)-ANCA oder Proteinase (PR3)-ANCA. Nicht alle Patienten haben ANCA. Es soll ein Präfix zugefügt werden, das die ANCA-Reaktivität angibt, z. B. PR3-ANCA, MPO-ANCA, ANCA-negativ.
- **GPA:** Nekrotisierende granulomatöse Entzündung, die gewöhnlich die oberen und unteren Atemwege betrifft, und nekrotisierende Vaskulitis, die vorwiegend kleine bis mittlere

Gefäße betrifft (z.B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen, Arterien und Venen). Eine nekrotisierende Glomerulonephritis ist häufig.

- *MPA*: Nekrotisierende Vaskulitis, mit wenigen oder keinen Immunablagerungen, die vorwiegend kleine Gefäße betrifft (d.h. Kapillaren, Venolen oder Arteriolen). Eine nekrotisierende Arteriitis mit Beteiligung kleiner und mittlerer Arterien kann vorhanden sein. Eine nekrotisierende Glomerulonephritis ist sehr häufig. Eine pulmonale Kapillaritis tritt häufig auf. Eine granulomatöse Entzündung ist nicht vorhanden.
- *EGPA*: Eosinophilen-reiche und nekrotisierende granulomatöse Entzündung, die häufig die Atemwege betrifft, und eine nekrotisierende Vaskulitis, die vorwiegend kleine bis mittlere Gefäße betrifft und mit Asthma sowie einer Eosinophilie assoziiert ist. ANCA treten häufiger dann auf, wenn eine Glomerulonephritis vorhanden ist.

### **Symptomatik und klinisches Bild**

Die anfänglichen klinischen Präsentationen von AAV sind vielfältig und oft unspezifisch. AAV kann für Monate oder Jahre unerkannt bleiben, bis ein ANCA-Test durchgeführt wird. Da die klinische Präsentation von AAV sehr heterogen ist, kann AAV mit vielen anderen Krankheiten verwechselt werden, sodass ein multidisziplinärer Ansatz erforderlich ist, um die richtige Diagnose zu stellen (5). AAV ist eine chronische Krankheit und tritt in unregelmäßigen Schüben auf, Auslöser dieser Schübe sind nicht näher bekannt. In Anbetracht der Seltenheit von AAV und der Existenz von Vaskulitis-Mimikern sollte die Diagnose regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei unzureichendem Ansprechen der Behandlung oder wenn nicht alle Krankheitsmanifestationen mit AAV übereinstimmen.

Die Symptomatiken der verschiedenen AAV-Typen sind in weiten Teilen ähnlich und teilen unspezifische klinische Merkmale einer systemischen Entzündung, wie Gewichtsverlust Unwohlsein, Müdigkeit, Arthralgie und Myalgie, die sich auf die systemische Autoimmunpathophysiologie zurückführen lassen (6).

Verschiedene Organe und Gewebe sind betroffen, wobei sich die Häufigkeit und das Ausmaß zwischen GPA, MPA und EGPA unterscheiden (7). Einige Patienten mit GPA oder MPA weisen eine auf ein einzelnes Organ begrenzte Vaskulitis auf, wie z. B. die Nieren, den Hals-Nasen-Ohren-Trakt oder die Lungen, doch meist leiden die Betroffenen unter diversen, häufig gemeinsam auftretenden Symptomen wie einer Nierenbeteiligung (80 %), einer Lungenbeteiligung (60 %-80 %), einem allgemeinem Krankheitsgefühl mit Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen (55 %-80 %), einem Hautausschlag (35 %-60 %), einer peripheren Neuropathie (35 %), einer Hals-Nasen-Ohren-Manifestation (2 %-30 %) und anderen Symptomen wie zum Beispiel einer Venenthrombose (7 %-8 %) (8, 9). Symptome wie Nasennebenhöhlenschmerzen, Nasenausfluss oder Verkrustungen, Ohrenscherzen oder Taubheit (bei Beteiligung der oberen Atemwege), Husten, Kurzatmigkeit, Keuchen oder Hämoptyse (bei Lungenbeteiligung), und schmerzhafte, rote Augen (bei Skleritis) wurden

dokumentiert (6). Einige Patienten können Schwäche, Taubheit oder Schwierigkeiten beim Gehen haben, was auf eine periphere Neuropathie hindeutet.

### ***Beteiligung der Atemwege und des Hals-Nasen-Ohren-Traktes***

Eine Hals-Nasen-Ohren-Beteiligung ist in GPA in 70 bis 100 % der Fälle bereits bei Diagnose vorhanden. Sie kann sich unter anderem als Krustenbildung, Rhinorrhö, Sinusitis oder als chronische Otitis media äußern (10). Ähnliche nekrotisierende oder granulomatöse Läsionen im Respirationstrakt, einschließlich der pulmonalen Kapillaritis, äußern sich durch Kurzatmigkeit, Husten und Hämoptysen aufgrund pulmonaler Blutungen. Kavitierende Lungenknötchen können vorhanden sein. Die Lunge und die oberen Atemwege sind häufig durch Entzündung und Infektionen betroffen, dies kann sich durch erschwertes Atmen, Bildung von Knötchen oder Hohlräume, Pleuraerguss, massiven Bluthusten bis hin zum Atemstillstand äußern (11, 12).

In der Nase kann die nekrotisierende granulomatöse Entzündung bei GPA zu schweren Zerstörungen der Weichteile, einschließlich des Nasenknorpels führen. Schäden des Gesichtsknorpels können in einer resultierenden Deformation der Nase zu einer „Sattelnase“ führen; daneben können ebenfalls eine Perforation der Nasenscheidewand, des Gaumens oder der Ohrmuschel entstellende Folgen der Erkrankung sein (13). Die Beteiligung des Nasensinus ist die häufigste Erscheinungsform. Nasenobstruktion mit Hyposmie oder Anosmie ist oft das erste auf GPA hinweisende Symptom. Eine chronische nasale Besiedelung von *Staphylococcus aureus* besteht bei ca. 60-70 % der Patienten mit AAV, vor allem bei Patienten mit GPA, und zeigt ein hohes Risiko für eine refraktäre Erkrankung. Zudem kann eine häufige Otitis media schon im frühen Stadium der AAV zu einer Schwerhörigkeit führen (13). EGPA-Patienten erkranken stets an Asthma und dies oft Jahre bevor weitere Entzündungsreaktionen auftreten.

### ***Beteiligung der Niere***

Die Vaskulitis der Niere ist eine häufige und medizinisch schwerwiegende Erscheinungsform der AAV bei Patienten mit GPA und MPA. Etwa 80 % der Patienten mit GPA und 90 % mit MPA entwickeln eine Nierenbeteiligung während des Krankheitsverlaufs (14).

Der Niere kommt bei der AAV eine Sonderstellung zu: Wie andere Organe ist sie durch das systemische inflammatorische Signalling betroffen. Die Lockerung des Epithels der Bowman-Kapseln wird noch verstärkt, da diese Zellen selbst den C5a-Rezeptor exprimieren und dadurch verstärkt auf C5a reagieren. Die Epithelzellschicht der Glomeruli lockert sich, wodurch Flüssigkeit vermehrt austritt und eine Funktionseinschränkung der Niere hervorruft. Neutrophile Granulozyten, die durch C5a-Bindung mit Abrundung reagieren, verlieren dadurch ihre Flexibilität und Formbarkeit, dies erhöht ihren Austritt aus dem Blutstrom (15). In der Bowman-Kapsel sammeln sich die neutrophilen Granulozyten als extraglomeruläre Aggregate an, die nach dem Absterben nekrotische Zonen bilden, die im histologischen Bild als Halbmonde erscheinen und die Filtrationsfunktion der Niere beeinträchtigen (Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2). Da die Nieren nur über geringe regenerative Kapazitäten verfügen und die Ablagerungen der neutrophilen Granulozyten in den Glomeruli der Nieren kaum abgebaut werden können, sind die Nierenschädigungen in den meisten Fällen irreversibel.

Eine Nierenbeteiligung ist so lange asymptomatisch, bis ein fortgeschrittenes Nierenversagen auftritt. Daher sollte die Nierenbeteiligung bei AAV vor der Wahrnehmung von vom Patienten erkennbarer Symptome diagnostiziert und therapiert werden. Die Folgen einer versäumten oder verzögerten Diagnose einer Nierenbeteiligung sind potenziell lebensbedrohlich, da das Überleben und das Risiko einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) bei der klinischen Präsentation eng mit der Nierenfunktion assoziiert sind. Klassischerweise ist der wichtigste beschriebene prognostische Faktor, der die Nierenprognose bei Patienten mit AAV bedingt, der Grad der Nierenfunktionseinschränkung zu Beginn der Erkrankung (16). Nierenbiopsien ermöglichen demnach nicht nur die Diagnose, sondern auch eine Einschätzung der Prognose von AAV. Histologisch kann zwischen verschiedenen Subklassen der Erkrankung unterschieden werden (sklerotisch, fokal, halbmondförmig oder gemischt). Diese Klassifizierung umfasst aber nicht das Ausmaß der tubulointerstitiellen Läsionen oder die Nierenfunktion (7). Eine Vorhersage für die Entstehung einer ESRD wurde mit der Etablierung eines renalen Risikoscores erreicht (17). Basierend auf den Parametern normale Glomeruli, tubuläre Atrophie und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zum Zeitpunkt der Biopsie ist eine signifikante Vorhersage möglich, wobei die eGFR den wichtigsten prognostischsten Faktor darstellt (16). Das Risiko eines terminalen Nierenversagens wächst mit jedem Schub der Erkrankung und erreicht bei Patienten mit Nierenbeteiligung eine Wahrscheinlichkeit von 25-35 % (18).

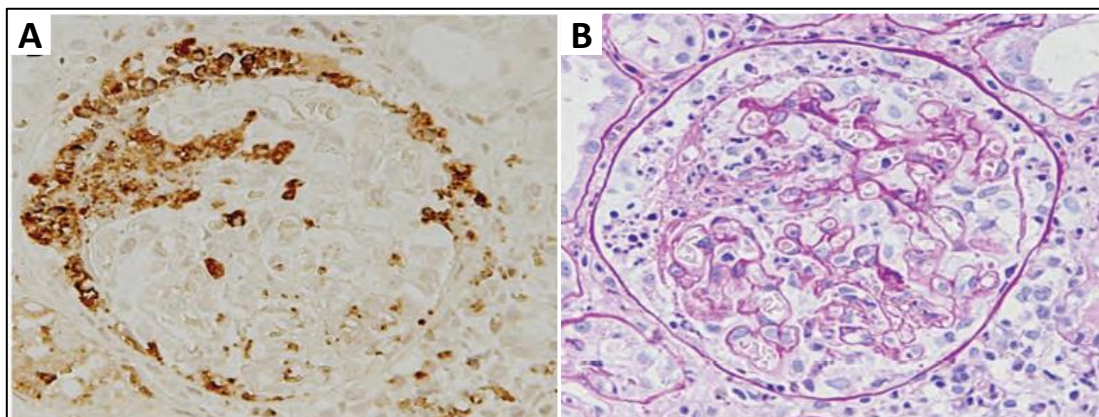


Abbildung 3-1: Ablagerung MPO-positiver Zellen in Glomeruli der Niere

Renale Glomeruli eines MPO-positiven AAV-Patienten mit neu diagnostizierter AAV nach Entnahme mittels Biopsie zeigten eine Ansammlung MPO-positiver Zellen am Rande der Glomeruli. A: MPO-Färbung, B:



Gegenfärbung der bindegewebigen Glomerulus-Kapsel mittels Periodic acid Schiff-Reaktion. Abbildung modifiziert nach (19).

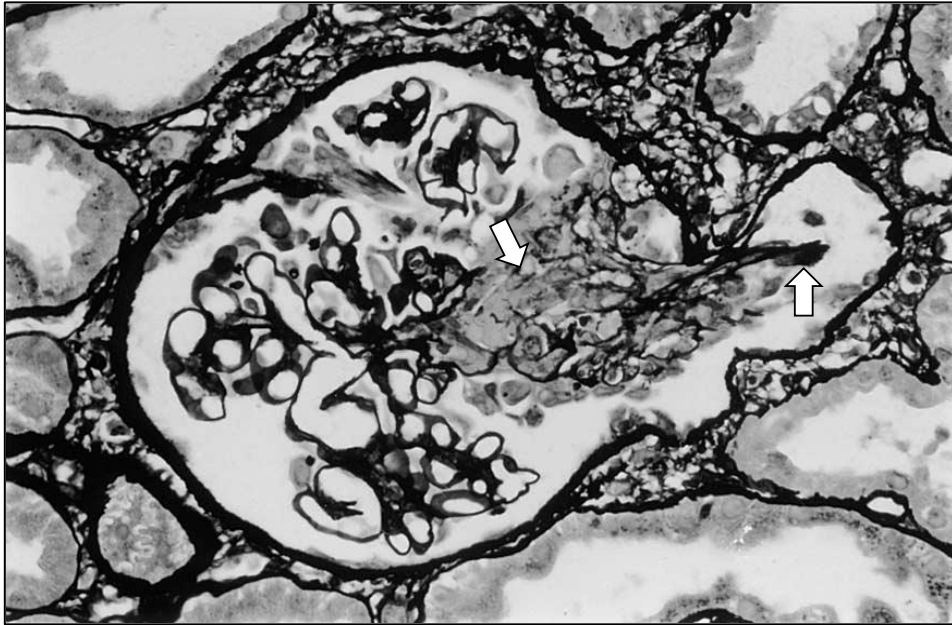


Abbildung 3-2: Schädigung des Nephrons

In einer MPO-positiven Patientin zeigte sich in der ersten Nierenbiopsie nach AAV-Diagnose eine akute segmentale Läsion mit Zerstörung der glomerulären Kapillaren (nach unten weisender Pfeil) und Anhaftung des Kapillarnetzes an die Kapsel (nach oben weisender Pfeil). Periodic acid-methenamine silver 250-Färbung der renalen Basalmembran. Nach (20).

Nierenversagen ist ein medizinischer Notfall und erfordert eine kontinuierliche Nierenersatztherapie oder eine Nierentransplantation. Ersatztherapien wie Dialyse verursachen eine sehr hohe Belastung der betroffenen Patienten durch das häufige, lange, unangenehme Dialyseverfahren oder durch die lebenslange Immunsuppression nach einer Transplantation, verbunden mit der erhöhten Gefahr von Infekten oder der Abstoßung des Organs.

### ***Haut und Schleimhäute***

Die ANCA-Vaskulitis der Haut kann sich als Infarkt der Haut, Rötung (Purpura), Geschwüre oder Gangrän äußern, ist aber nicht auf diese Symptome beschränkt (21).

### ***Neurologische Beteiligung***

In einer langfristigen Erhebung der European Vasculitis Study Group (EUVAS) wurde als sechst-häufigste Krankheitserscheinung eine periphere Neuropathie beobachtet, die sich schon oft während der ersten sechs Monate nach Beobachtungsbeginn manifestiert (21). Sie tritt bei etwa 20-50 % der MPA- und 15-50 % der GPA-Patienten, teilweise als erstes Symptom, auf. Die Symptome gehen auf eine Entzündung der die peripheren Nerven versorgenden Blutgefäße zurück. Patienten erleben plötzlich Schmerzen, Brennen, Taubheitsgefühl, Gliederschwäche, partielle Lähmungen der äußeren Extremitäten und andere sensorische und/oder motorische Defizite (22).

Zusätzlich können seltener (5-15 % der Patienten) zentralnervöse Manifestationen auftreten, hervorgerufen durch eine Vaskulitis des Gehirns oder des Rückenmarks oder durch Granulome. Die Symptome reichen von Kopfschmerzen über neuropsychiatrische Symptome (wie kognitive Beeinträchtigung oder Gedächtnisstörungen) bis hin zu neurologischen Symptomen wie Anfällen, Lähmungen oder Bewusstseinsstörungen, die vorübergehend oder permanent auftreten können (22). Das periphere Nervensystem ist typischerweise von einer Mononeuritis multiplex aufgrund einer fokalen Vaskulitis der Vasa nervorum betroffen (6, 7).

### ***Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen***

AAV-Patienten haben ein erhöhtes Risiko, an kardiovaskulären Ereignissen zu erkranken und zu versterben. Dieses Risiko ist größer als bei Patienten mit anderen, nicht-inflammatorischen Nierenerkrankungen (23). Im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen ist das Risiko sogar doppelt so hoch (24). Neue Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Lipidprofile bei AAV je nach Krankheitsphase (neu versus rezidivierend) sowie nach dem ANCA-Typ variieren. Die Unterschiede sind in der Induktionsphase besonders signifikant, wenn die Krankheitsaktivität und verabreichte Dosis der Immunsuppressiva hoch sind. Diese Effekte sind von den verabreichten Medikamenten unabhängig (24).

In einer weiteren Studie wurde eine doppelte Wahrscheinlichkeit an ischämischer Herzkrankheit zu leiden, beobachtet. Dabei war die Wahrscheinlichkeit für Myokardinfarkte deutlich, für Angina pectoris jedoch nicht erhöht. Als Verursacher wird eine beschleunigte Atherosklerose durch AAV vermutet (25). Eine Störung des Immun- und Gerinnungssystems trägt zu einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien bei, insbesondere während einer aktiven Erkrankung (26). Eine erhöhte Inzidenz von venösen Thromboembolien, sowohl an typischen als auch an atypischen Stellen, und Lungenembolien wurde bei GPA, MPA und EGPA berichtet (7).

### **Diagnose**

AAV verläuft unbehandelt rasch progredient und kann in kurzer Zeit zu schweren Organschäden führen. Wegen der Seltenheit der Erkrankung und häufig unspezifischer Symptome können sich Organschädigungen bereits manifestiert haben, bevor die Erkrankung in späteren Krankheitsstadien diagnostiziert wird. Die Ausprägungen der Symptome sind nicht einheitlich, sondern individuell unterschiedlich. Insgesamt beruht die Diagnostik auf Laboruntersuchungen, Röntgenuntersuchungen, sowie serologischen und histologischen Untersuchungen. Der erste Untersuchungsschritt umfasst ein Blutbild sowie die Untersuchung von Entzündungsparametern wie Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein (CRP) sowie die Urinanalyse auf Proteinurie und Hämaturie. Röntgenologische Untersuchungen können Röntgen-Thorax, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Positronen-Emissions-Tomographie beinhalten. Differentialdiagnostisch wird die GPA von der MPA durch die Bildung von Granulomen (entzündungsbedingte, knotenartige Gewebeneubildungen) unterschieden, die bei der MPA fehlen, des Weiteren ist die Antikörper-Spezifität ausschlaggebend für die Diagnose (1).

Bei Verdacht auf AAV sollte eine ANCA-Testung erfolgen, bei der mittels eines Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) hoch spezifisch und sensitiv die AAV spezifischen Antigene Proteinase 3 (PR3) und Myeloperoxidase (MPO) nachgewiesen werden. Ersteres ist für das Vorliegen der GPA, letzteres mit der MPA assoziiert. Ein negativer Befund ist aber kein Ausschlusskriterium; Antikörper-negative Patienten erfahren die gleiche Behandlung.

Im Anschluss sollte die Verdachtsdiagnose durch eine Biopsie der klinisch betroffenen Organe abgesichert werden. Biopsien aus dem Hals-Nasen-Ohren-Trakt, der Haut, dem Gastrointestinaltrakt, der Lunge und den Bronchien sind möglich, aber diagnostisch häufig unspezifisch. Da die Krankheit häufig durch eine Entzündung (Glomerulonephritis) und Funktionsstörung der Niere gekennzeichnet ist, empfehlen aktuelle Leitlinien bei Verdacht auf AAV die histologische Auswertung einer Nierenbiopsie. Bei Nierenbiopsien kann zwischen entzündlichen und therapeutisch beeinflussbaren Veränderungen und bereits eingesetzten irreversiblen Schäden unterschieden werden. Die Nierenfunktion sollte anhand der eGFR beurteilt und eine mögliche Nierenentzündung über das hsCRP-Level und die Hämaturie untersucht werden (27-29). Die Ergebnisse einer Nierenbiopsie bei Patienten mit renaler Beteiligung sind zudem prognostisch relevant, beispielsweise ist eine glomeruläre Sklerose mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert (30). Andere Manifestationen wie beispielsweise Asthma können durch Lungenbiopsien festgestellt werden. Bei schwierigen Fragestellungen wird empfohlen, einen Vaskulitis-/Glomerulonephritis-erfahrenen Referenzpathologen hinzuzuziehen (28).

Entsprechend der klinischen Symptomatik werden eine systematische Ausbreitungsdiagnostik und eine Aktivitätsbestimmung empfohlen. Darüber hinaus sollten die Stadien- und Aktivitätsbestimmung regelmäßig wiederholt werden, wobei im Verlauf auch chronische Langzeitschäden erfasst werden sollten (28). Die Krankheitsaktivität kann durch den Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), einen vom Arzt auszufüllenden, Vaskulitis-spezifischen Fragebogen ermittelt werden (31, 32). Permanente Organschäden werden durch einen Vaskulitis-spezifischen Fragenkatalog, den Vaskulitis Damage Index (VDI), abgebildet (33). Der BVAS zur Diagnose korreliert signifikant mit dem VDI erhoben nach 5 Jahren (34). Damit existieren für die Vaskulitis trotz ihrer Seltenheit spezifische Messinstrumente, die in vielfältigen Studien und Patientenpopulationen validiert wurden.

### **Krankheitsverlauf und Stadieneinteilung**

AAV ist eine chronische Krankheit und tritt in unregelmäßigen Schüben auf; die Auslöser dieser Schübe sind nicht näher bekannt. Schon der erste Schub kann extreme nephrotoxische Auswirkungen haben und ein Nierenversagen hervorrufen.

Die AAV wird in fünf Stadien unterteilt (35). Durch die initial oft unspezifischen Symptome wie Fatigue wird die AAV oft erst in einem fortgeschrittenen, schwerwiegenden Stadium diagnostiziert:

- *Die lokalisierte AAV* betrifft nur die oberen oder unteren Luftwege ohne systemische Beteiligung und weist eine Serum-Kreatinin-Konzentration von unter 120 µmol/l auf.
- *Die frühe systemische AAV* umfasst jede Krankheitsform ohne lebens- oder organbedrohenden Zustand und eine Serum-Kreatinin-Konzentration von unter 120 µmol/l.
- *Die generalisierte AAV* beschreibt einen organbedrohenden Zustand, wobei das betroffene Organ meist die Niere darstellt. Serum-Kreatinin-Level liegen bei unter 500 µmol/l.
- *Die schwerwiegende AAV* ist gekennzeichnet durch das Versagen der Niere oder eines anderen lebenswichtigen Organs, und einem Serum-Kreatinin-Wert von über 500 µmol/l.
- *Die refraktäre AAV* zeigt eine Progression und spricht auf die Standardtherapie nicht an.

## **Risikofaktoren**

Im Folgenden werden genetische Risikofaktoren und Umweltfaktoren vorgestellt, die eine Rolle bei der Entstehung von GPA und MPA spielen können.

### ***Genetische Faktoren***

Es gibt zwingende Beweise für die Beteiligung genetischer Faktoren an der Pathogenese der AAV, obwohl eine genetische Prädisposition allein diese komplexe Störung nicht erklärt (7). Eine genomweite Assoziationsstudie zeigte, dass verschiedene humane Leukozytenantigene (HLA)-Allele mit dem Auftreten von MPO-ANCA und PR3-ANCA korrelieren. Bestimmte genetische HLA-Varianten scheinen, nach Stimulation mit einem immunogenen Trigger, die Chance auf die Entwicklung pathogener ANCA-Antikörper zu erhöhen (36, 37).

### ***Umweltfaktoren***

Zu den Faktoren, die die Entwicklung von pathogenen ANCAs induzieren könnten, gehören die Exposition gegenüber exogenen Antigenen, die die ANCA-Epitop-Spezifität beeinflussen (z.B. Medikamente oder Mikroben), neu exprimierte oder modifizierte ANCA-Autoantigene (z.B. alternativ gespleißtes Transkript oder Antisense-Transkripten), die immunogene Darstellung von ANCA-Autoantigenen (z.B. auf apoptotischen Zellen) oder auch der Verlust der effektiven Suppression einer natürlichen niedrighwelligen ANCA-Autoimmunreaktion z.B. aufgrund defekter T-Zellen, B-Zellen oder weiterer Suppressorzellen. Es wird vermutet, dass die Etablierung pathogener Entzündungsreaktionen multifaktoriell getriggert wird (8).

Einige epidemiologische Studien berichten von einem zyklischen Auftreten der GPA, was mit einem infektiösen Auslöser vereinbar ist. Obwohl die Mehrzahl der Studien einen Anstieg der Inzidenz der GPA im Winter beschreibt, wurden auch eine höhere Inzidenz im Sommer und keine saisonale Veränderung berichtet (7).

In einer ländlichen Region Großbritanniens wurde die Landwirtschaft als Risikofaktor sowohl für GPA als auch für MPA identifiziert, was indirekt die Exposition gegenüber Pestiziden und Düngemitteln als mögliche pathogenetische Faktoren impliziert (7). Außerdem wurde die Umweltverschmutzung, insbesondere die Kohlenmonoxidkonzentration, mit einem erhöhten AAV Risiko in dicht besiedelten Regionen Chinas in Verbindung gebracht. Andere postulierte Risikofaktoren sind ultraviolettes Licht, Rauchen, Lösungsmittel und berufliche Lösungsmittelexposition, aber kein einzelner Umweltfaktor scheint für sich allein ein größeres Risiko für die Bevölkerung darzustellen.

### ***Medikamenten-induzierte Vaskulitis***

Verschiedene Medikamente werden mit ANCA assoziiert bzw. weisen einige Merkmale einer AAV auf (7, 38, 39). Propylthiouracil (PTU) und, in geringerem Maße, einige andere Schilddrüsenmedikamente sind häufig mit MPO-ANCA assoziiert. Andere Medikamente, einschließlich Hydralazin (ein blutdrucksenkender Vasodilatator), Minocyclin (ein Tetrazyklin-Antibiotikum) und Kokain, das mit dem Antihelminthikum Levamisol gepanscht wurde, sind mit ANCA-Positivität assoziiert. Hydralazin als genereller Transkriptionsaktivator erhöht vermutlich die Expression von GPA und MPA auf neutrophilen Granulozyten und steigert die Chance auf die Bildung von Auto-Antikörpern und/oder die Aktivierbarkeit dieser Zellen. Leukotrien-Antagonisten wurden mit EGPA in Verbindung gebracht, obwohl die Kausalität unklar ist. Manifestationen können AAV imitieren, sind aber oft weniger schwerwiegend. Die Hautbeteiligung kann stärker auffälliger, variantenreicher und schwerer sein, insbesondere bei Kokain-Levamisol, und eine Neutropenie kann bei Vaskulitis sekundär zu PTU oder Kokain-Levamisol vorhanden sein. Antinukleäre Antikörper können vorliegen. Hydralazin und Minocyclin sind beide mit einem Lupus-ähnlichen Phänotyp assoziiert. Eine Medikamenten-induzierte Vaskulitis ist oft durch Hochtitere MPO-ANCA und das Vorhandensein von anderen Autoantikörpern wie z.B. antinukleäre Antikörper gekennzeichnet (40). Die Mechanismen, die der Medikamenten-induzierten Vaskulitis zugrunde liegen, sind derzeit aber unklar.

### **Prognose**

In unbehandeltem Zustand verstarben früher 80 % der Patienten mit GPA oder MPA innerhalb von 2 Jahren nach Beginn der Erkrankung (41). Die 5-Jahres-Überlebensrate für AAV ist in den letzten 40-50 Jahren auf etwa 70-80 % angestiegen, nachdem immunsuppressive Therapien eingeführt wurden und die zunehmende Erfahrung der ANCA-Tests eine frühe Diagnose und Verbesserungen in der unterstützenden Pflege ermöglichen (7). Die Zwanzig-Jahres-Überlebensrate der Patienten beträgt 45 % (42). Patienten, die mindestens fünf Schädigungen im Vasculitis Damage Index (VDI) vorweisen, haben ein 7-11 faches erhöhtes Risiko zu versterben (43).

Die Haupttodesursachen innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose sind Infektionen und eine aktive Vaskulitis, später kardiovaskuläre Ereignisse, maligne Erkrankungen und Infektionen (44). Patienten mit AAV haben ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für koronare

Herzkrankheiten im Vergleich zu Kontrollpersonen. Viele Studien berichten über ein insgesamt erhöhtes Risiko für Krebs bei AAV-Patienten, besonders hoch für Harnblasenkrebs, Lymphome und Non-Melanoma-Hautkrebs (44).

Neben der erhöhten Mortalitätsrate haben Patienten mit AAV ein stark erhöhtes Risiko eines Nierenversagens. Bereits 6 Monate nach der Diagnose entwickeln 8 % der Patienten eine Nierenerkrankung im Endstadium (End stage renal disease, ESRD) (21), laut (45) entwickeln 42 % der Patienten 2 Jahre nach Diagnose eine ESRD; als Durchschnittswert, basierend auf mehreren Publikationen im Zeitraum von 1993 bis 1999, werden 21 % Patienten angenommen(46). Innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose progredieren schätzungsweise 15 bis 33 % der Patienten zu einer ESRD (47-49). In einer Studie, in der über einen Zeitraum von 20 Jahren Patienten mit renaler AAV beobachtet wurden, betrug die renale Überlebensrate dieser Patienten 68 % (42).

### ***Besonderheiten von GPA und MPA Patienten***

Trotz der derzeitigen Standardbehandlung mit Glukokortikoiden in Co-Medikation mit Cyclophosphamid oder Rituximab haben Patienten mit GPA im ersten Krankheitsjahr ein 9-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu gesunden Menschen; meist sind Infektionen, eine Vaskulitis oder eine Nierenschädigung der Auslöser (50). Bei etwa 90 % der GPA-Patienten ist mit einer Lungenbeteiligung während des Krankheitsverlaufs zu rechnen (51). Zusätzlich zu einer Vaskulitis der Lungengefäße, die die Wahrscheinlichkeit für Lungenblutungen massiv erhöht, sind Patienten mit GPA auch prädestiniert für die Entwicklung von Granulomen, die zu Funktionsstörungen der zentralen Lungengefäße führen und dadurch die Lungenfunktion beeinträchtigen können (52). Bei GPA-Patienten ist die Krankheitsaktivität im Hals-Nasen-Ohren-Bereich signifikant höher als bei MPA-Patienten (42).

Eine Diagnose von GPA, das Vorhandensein von PR3-ANCA und die Beteiligung der oberen oder unteren Atemwege scheinen die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls zu erhöhen; derzeit angegeben mit ~50 % bis 5 Jahre nach der Diagnose (7). GPA-Patienten weisen ein schlechteres rezidivfreies Überleben, aber ein besseres Nierenüberleben auf als MPA-Patienten (42, 53). Darüber hinaus zeigen GPA Patienten eine häufigere extra-renale Beteiligung und höhere initiale BVAS-Werte als MPA Patienten; auch die Rückfallquote ist bei GPA Patienten höher (42).

### ***Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten***

Es gibt keinen Unterschied der Erkrankungshäufigkeit zwischen den Geschlechtern (54). Das weibliche Geschlecht wird mit einer besseren Überlebensrate der Nieren assoziiert (42).

AAV kann potenziell alle Altersgruppen betreffen. Die Spitzeninzidenz liegt bei 60 bis 70 Jahren (54, 55). Das Auftreten der Krankheit in einem höheren Alter wurde mit einer höheren Häufigkeit von Nierenbeteiligung und schwererem Verlauf beobachtet. Organschäden, gemessen mit Hilfe des VDI, sind bei Patienten älter als 65 Jahre signifikant höher als bei Patienten jünger als 65 Jahre; ein höheres Alter ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Versterben der Patienten innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnose (55). Patienten jünger als

65 Jahre haben im Vergleich zu älteren Patienten höhere Raten an muskuloskelettalen, kutanen und Hals-Nasen-Ohren-Manifestationen. Systemische, neurologische, kardiovaskuläre Beteiligung und eine Verschlechterung der Nierenfunktion sind in der Gruppe mit Patienten älter als 65 Jahre häufiger. Jüngere Patienten, die anfänglich eine niedrigere eGFR vorweisen, zeigen wiederum im ersten Behandlungsjahr eine größere Zunahme der eGFR (56).

### ***Besonderheiten von weiteren Subgruppen***

Eine Nierenbeteiligung ist mit einer schlechteren Prognose verbunden (48); 23 % der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose eine Dialyse oder Transplantation benötigen, versterben innerhalb von 6 Monaten (57). Diejenigen Patienten, die eine GFR < 50 mL/min vorweisen, haben ein 50 %-iges Risiko für Tod oder Nierenversagen nach 5 Jahren (40).

Eine AAV-Subgruppe mit weniger als 10 % Patienten zeigt einen negativen ANCA-Test (40). Obwohl diese Patienten einen ähnlichen klinischen Verlauf haben und auf die Behandlung ansprechen, haben ANCA-negative Patienten eher eine auf die Nieren begrenzte Erkrankung oder eine weniger schwere systemische Erkrankung. Anti-PR3-positive Patienten sind häufiger männlich und jünger (53). Sie haben tendenziell ein geringeres Risiko für eine Nierenerkrankung, mit aktiveren aber weniger chronischen Nierenläsionen, haben häufiger Hals-Nasen-Ohren- oder Augenbeteiligungen. Ihr BVAS-Score ist initial höher als von anti-MPO-positiven Patienten.

Neu diagnostizierte Patienten mit AAV und solche mit PR3-ANCA Positivität zeigen die größten Veränderungen der Lipidwerte zwischen Ausgangswert und sechs Monaten (24). Damit haben diese Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Der ANCA-Typ hat keinen Einfluss auf die Veränderung der Nierenfunktion über die Zeit und die höhere anfängliche eGFR bei PR3-Patienten (56).

Die Rezidivrate sowie die renale Überlebensrate sind zwischen MPO-ANCA- und PR3-ANCA-positiven Patienten vergleichbar (53, 58). Andere Studien zeigen aber, dass die Rezidivrate von der Medikation abhängig ist (59). Bei MPO-ANCA-Patienten traten Rezidive bei 12 % in der Cyclophosphamid-Gruppe und 15 % in der Mycophenolat Mofetil-Gruppe auf, während bei PR3-ANCA-Patienten bei 24 % der Cyclophosphamid-Gruppe und 48 % der Mycophenolat Mofetil-Gruppe Rezidive eintraten. Bei der Behandlung mit Rituximab hatten Anti-PR3-positive Patienten ein höheres Rückfallrisiko, aber auch eine höhere Rate an kompletten Remissionen nach 6 Monaten verglichen mit der von Cyclophosphamid. Und wenn eine AZA-Erhaltungstherapie folgte, ein besseres Gesamtüberleben (53).

### **Zielpopulation**

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

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

AAV ist eine autoimmune Erkrankung, die episodisch rezidivierend auftritt und multiple Organsysteme schädigen kann. Weil die klinische Präsentation der Erkrankung sehr vielfältig und oft unspezifisch ist, ist für die Diagnose ein multidisziplinärer Ansatz notwendig. Ziel der Therapie der AAV ist eine möglichst vollständige Eliminierung der AAV-Symptomatik, also eine komplette Remission. AAV ist nicht heilbar. Bei dieser chronischen Krankheit können Rezidive immer wieder auftreten, sie lassen sich nicht vorhersagen und sind oft lebens- oder organbedrohend. Grundsätzlich wird zwischen einer Induktionstherapie und einer Erhaltungstherapie unterschieden. Je nach Krankheitsschwere und Zustand des Patienten, aber auch bestimmt durch Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen verfügbarer Medikationen, ist die Therapie stets patientenindividuell.

#### **Aktuelle AAV-Therapie**

Zwei aktuelle Leitlinien geben momentan die AAV-Therapie im deutschen Versorgungskontext vor: Die S3-Leitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR), mit Beteiligung der European Renal Association (ERA) und der European Vasculitis Society (EUVAS) wurde 2016 aktualisiert (29). Eine deutsche S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wurde 2016 von einem Expertengremium entwickelt und 2017 veröffentlicht (27, 28). Die Therapieempfehlungen sind in beiden Leitlinien übereinstimmend. Derzeit ist eine Leitlinie in Vorbereitung, die Ende des Jahres 2022 erwartet wird.



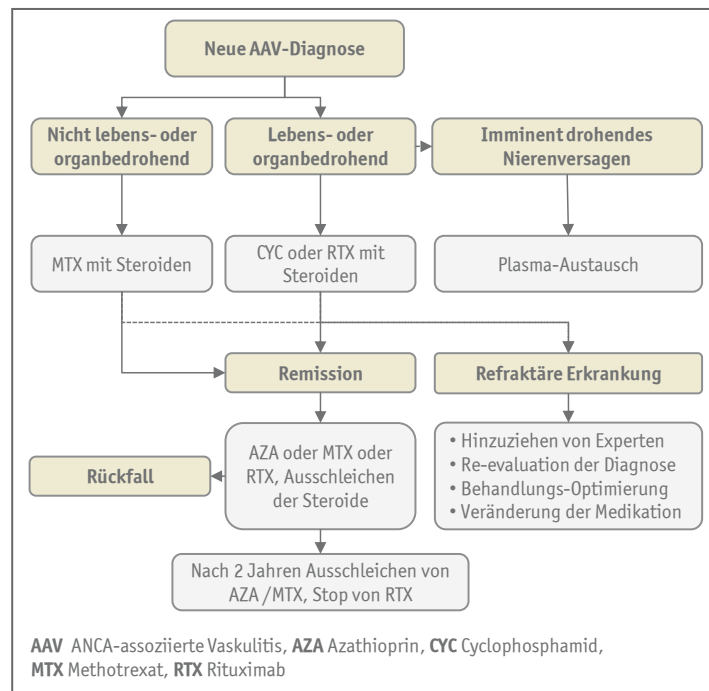


Abbildung 3-3: Therapieschema der AAV

(orientiert an (28))

Die Behandlung von AAV wird prinzipiell in zwei Phasen eingeteilt, in denen unterschiedliche Medikationsschemata zum Einsatz kommen (27, 60). Zuerst wird eine Remission (Rückgang der Krankheitssymptome) eingeleitet und anschließend dieser Zustand erhalten (Abbildung 2-5):

### 1. Einleitung der Remission/ Induktionsbehandlung

Nach der Erstdiagnose oder nach Rückfällen (Rezidiven) wird angestrebt, mittels hoher Dosen systemischer Glukokortikoide eine Remission der Entzündung zu erreichen. Der Zeitraum für die Induktionsbehandlung umfasst 3 bis 6 Monate. Neuerkrankungen und Rezidive mit lebens- oder organbedrohenden Manifestationen werden zusätzlich mit Cyclophosphamid oder Rituximab behandelt, bei milderer Formen wird Methotrexat zusätzlich zu hoch dosierten Glukokortikoiden (z.B. 1 mg/kg Körpergewicht (KG)) gegeben. Die Dosis der Glukokortikoide soll so schnell wie möglich reduziert werden, um Folgeschäden, die durch die Behandlung entstehen, zu minimieren (27).

Systemische Glukokortikoide werden in der Induktionstherapie hoch dosiert gestartet (1 mg/kg KG pro Tag). Nach einsetzender Verbesserung der Symptomatik wird die Glukokortikoid-Dosierung schrittweise reduziert, da die langfristige Gabe hochdosierter Steroide mit umfangreichen und schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet ist. Für die schrittweise Glukokortikoid-Reduktion ist kein allgemeingültiger Standard auf Basis vergleichender

Studienergebnisse vorgegeben. Die evidenzbasierte und konsensbasierte Empfehlung der EULAR lautet, die Dosis so niedrig zu halten, wie es nötig ist, um eine therapeutische Wirkung bei jedem einzelnen Patienten zu erreichen (61). Wenn eine langfristige mittel-/hochdosierte Glukokortikoid-Therapie notwendig ist, sollte laut EULAR eine Glukokortikoid-sparende Therapie in Betracht gezogen werden. Zur Vermeidung von Langzeit-Glukokortikoid-Nebenwirkungen sollte jedoch nach 3 Monaten Therapie eine Dosis von  $\leq 7,5$  mg Prednisolon-Äquivalent/Tag erreicht sein. Für refraktäre Verläufe kann ein langsames Glukokortikoid-Reduktionsschema oder eine erneute Glukokortikoid-Erhöhung erforderlich sein.

Eine remissionsinduzierende Therapie mit Rituximab soll laut Leitlinie entsprechend der Zulassung in einer Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF) i.v. 4-mal in wöchentlichen Abständen durchgeführt werden.

Die Therapie mit Cyclophosphamid kann prinzipiell als tägliche orale Dauertherapie oder als i.v.-Pulstherapie durchgeführt werden. Die i.v.-Therapie soll aufgrund niedrigerer Rezidivraten im Regelfall gegenüber der oralen Dauertherapie bevorzugt werden. Die i.v.-Standarddosierung ist  $15 \text{ mg/kg KG}$ , jedoch maximal  $1200 \text{ mg}$  pro Infusion und bei oraler Cyclophosphamid -Therapie  $2 \text{ mg/kg KG}$ , jedoch maximal  $200 \text{ mg/Tag}$ . Üblicherweise werden zunächst 6 Cyclophosphamid -Infusionen verabreicht, die zweite und dritte Gabe erfolgt dabei im Abstand von je 2 Wochen, die weiteren 3 Infusionen im Abstand von je 3 Wochen.

Die Entscheidung für Cyclophosphamid oder Rituximab als Immunsuppression liegt laut Leitlinie im Ermessen des behandelnden Arztes, beide Medikamente zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit. Rituximab sollte bei jungen Patientengruppen bevorzugt erwogen werden, bei denen der Erhalt der Fertilität eine größere Bedeutung hat, sowie bei Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit für Cyclophosphamid. Ein Wechsel von Cyclophosphamid auf Rituximab aufgrund von Unverträglichkeiten ist möglich, sollte jedoch sorgfältig erwogen werden, da die Sequenz aus Cyclophosphamid und Rituximab sich als nebenwirkungsträchtiger erwiesen hat als die jeweiligen Therapien allein.

Refraktäre Verläufe, die nicht oder nicht ausreichend auf die Induktionstherapie reagieren, sollen unter Hinzuziehung von Experten individuell behandelt werden. Zuerst soll die Begleitmedikation umgestellt werden: Cyclophosphamid- auf Rituximab-Therapie bzw. Rituximab-Therapie auf Cyclophosphamid-Therapie. Folgend soll bei immer noch refraktärem Verlauf neben einer Re-Evaluierung der Diagnose die Behandlung optimiert werden und Reserveoptionen wie beispielsweise Leflunomid erwogen werden.

## **2. Remissionserhaltung**

3-6 Monate nach Beginn der Remissionseinleitung, wenn die akute Entzündung sicher eingedämmt ist, wird die AAV für mindestens 24 Monate weiterbehandelt mit einer Kombination aus niedrig dosierten systemischen Glukokortikoiden und Azathioprin oder Methotrexat. Alternativ können Rituximab, Mycophenolat Mofetil oder Leflunomid in Kombination mit Glukokortikoiden eingesetzt werden (27).

Wegen der ausgeprägten Neigung zu Rezidiven soll laut Leitlinie nach Erreichen einer Remission eine immunsuppressive Therapie fortgesetzt werden. Dabei sollte nach Induktion mit Cyclophosphamid auf Azathioprin oder Methotrexat umgestellt werden, da diese in der Erhaltungsphase ebenso effektiv wie Cyclophosphamid, jedoch weniger invasiv bezüglich Fertilität und Malignomrisiko sind. Nach Induktion mit Rituximab zeigte die Erhaltungs-Kombination aus Cyclophosphamid und Azathioprin in klinischen Studien keine verbesserte Wirkung im Vergleich zu keiner weiteren remissionsinduzierenden Therapie. Daher ist nach Rituximab-Induktion eine zusätzliche Therapie mit Cyclophosphamid oder Azathioprin nicht standardmäßig empfohlen.

Für eine Remissionserhaltung mit Rituximab als halbjährliche Gabe von 500 mg lagen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der deutschen Leitlinie lediglich Hinweise aus klinischen Studien vor, jedoch noch keine Zulassung für Deutschland.

Seit 2019 ist Rituximab ebenfalls für die Erhaltungstherapie der GPA und MPA von der EMA zugelassen. In der zulassungsbegründenden Studie wurde die remissionserhaltende Therapie mit Rituximab nur nach Induktionstherapie mit Cyclophosphamid (jedoch nicht mit Rituximab) untersucht, so dass für die Sequenz Rituximab-Rituximab noch keine gesicherten vergleichenden Daten vorliegen.

Der Einsatz von Glukokortikoiden in der remissionserhaltenden Therapie bedarf individueller Einzelfallentscheidungen: Eine die remissionserhaltende Therapie begleitende niedrig dosierte Glukokortikoid-Therapie ( $\leq 7,5$  mg Prednisolon-Äquivalent/Tag) über längere Zeit trägt zur Kontrolle der Krankheitsaktivität und Reduktion des Rezidivrisikos bei. Eine fortgesetzte Glukokortikoid-Therapie ist jedoch mit einer höheren Rate chronischer Organschäden bei AAV-Patienten assoziiert (62). Dosen von  $\geq 10$  mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag gehen mit einem deutlich erhöhten Komplikationsrisiko einher.

Die optimale Dauer der remissionserhaltenden Therapie muss im Einzelfall anhand des Risikoprofils der Patienten sowie des klinischen Verlaufs bestimmt werden. Eine remissionserhaltende Immunsuppression sollte jedoch für mindestens 24 Monate erfolgen und nach individueller Risikoabschätzung nach 12 Monaten langsam reduziert werden.

Ziel der Therapie der AAV ist eine möglichst vollständige Eliminierung oder zumindest Verringerung der AAV-Symptomatik, also eine komplette Remission. Das Wiederauftreten der Krankheitssymptome stellt bei AAV Patienten allerdings ein großes Problem dar. Bei dieser chronischen Krankheit können Rezidive immer wieder auftreten, sie lassen sich nicht vorhersagen und sind oft lebens- oder organbedrohend. Die leitliniengerechte Behandlung sieht bei auftretenden Rezidiven eine sofortige Adjustierung der Medikation vor, diese entspricht der Medikation während der Induktionstherapie, basierend auf Glukokortikoiden in Kombination mit den Immunsuppressiva Cyclophosphamid oder Rituximab.

Avacopan ist für erwachsene Patienten mit schwerer und aktiver GPA und MPA indiziert und soll sowohl bei der Induktion der Remission von AAV als auch bei der Erhaltungstherapie eingesetzt werden.

### **Therapieassoziierte Problematik**

Aktuelle Therapieverfahren beruhen auf dem Einsatz von Glukokortikoiden wie Prednison oder Prednisolon sowie von stark wirksamen Zytostatika wie Cyclophosphamid, Rituximab und Methotrexat (27, 29). Die herkömmlichen Therapiemaßnahmen zeichnen sich dadurch aus, dass sie effektiv eine Remission einleiten. Jedoch sind diese Therapien nicht zufriedenstellend: sie schützen nicht vor Rezidiven, die nach wie vor auftreten, 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 (63). Aus diesem Grund sind neuartige spezifische Therapien dringend vonnöten. Trotz aktuell verfügbarer Therapieoptionen besteht nach wie vor ein hoher Bedarf an gezielten Therapien, welche auch ohne den Einsatz von Glukokortikoiden wirksam sind. Da Steroide zwar verlässlich und effektiv anti-inflammatorisch sind, aber durch ihre Ähnlichkeit mit dem humanen Hormon Kortison multiple z.T. irreversible Schädigungen bei den behandelten Patienten hervorrufen, müssen bessere, zielgerichtete Medikamente angewendet werden. 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.

### ***Nebenwirkungen durch systemische Glukokortikoide***

Systemische Glukokortikoide sind durch ihre starke antiinflammatorische Wirkung seit Jahrzehnten essenzieller Bestandteil der AAV-Therapie während der gesamten Therapiephase (27). In höheren Dosen wirken Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon schnell entzündungshemmend und verzögert immunsuppressiv (64). Während hoch dosierte synthetische Glukokortikoide alle multiplen Wirkungen natürlicher Kortikoide beeinflussen, treten neben der therapeutischen anti-inflammatorischen Wirkung oft auch klinisch relevante Nebenwirkungen auf, welche sich kurz- oder langfristig manifestieren können und im Falle der AAV für einen signifikanten Anteil der Therapie-assoziierten Todesfälle und Nebenwirkungen verantwortlich sind (63). So zeigte sich bei einer 1-Jahres Mortalitätswahrscheinlichkeit von 11,1 % für AAV-Patienten, dass alle 59 % der Todesfälle durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse hervorgerufen wurden, während 14 % auf aktive Vaskulitis zurückzuführen waren. Das Anwendungsgebiet hoch dosierter Glukokortikoide ist daher auf die Induktion einer Remission beschränkt und stellt selbst dort schon eine erhebliche Belastung der Patienten dar. Für eine Dauertherapie in höheren Dosierungen sind systemische Glukokortikoide aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils kontraindiziert (27), werden allerdings momentan mangels Alternativen in niedrigeren Dosierungen oftmals langfristig eingesetzt (27, 41, 48, 50, 63).

Zu Beginn der Induktionsbehandlung werden initial sehr hohe Dosen von bis zu 1.000 mg/Tag für die Dauer von bis zu 3 Tagen verabreicht, um den akuten Entzündungsprozess in Gefäßen und Organen zu kontrollieren. Die Glukokortikoiddosis wird ab Tag 4 auf ca. 1 mg/kg KG/Tag

zurückgeführt und die Co-Medikation mit entweder Cyclophosphamid oder Rituximab begonnen. Abhängig vom Krankheitsgeschehen soll die Glukokortikoiddosis sukzessive weiter vermindert werden („tapering“), um Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen zu verringern. Zieldosis für die Glukokortikoidtherapie in dieser Phase ist eine Dosis unterhalb von 7,5 mg/Tag (Cushing-Schwelle von Prednison).

Während die Initialdosis für beispielsweise Prednisolon während eines Schubes bei 1 mg/kg/Tag liegt (die deutsche Gesellschaft für Rheumatologie [DGRh] beschreibt Pulse von bis zu 1 g i.v. bei schweren Verläufen), sollte die Zieldosis nach 3 Monaten auf maximal 7,5 – 10 mg, laut deutscher Gesellschaft für Nephrologie [DGfN] sogar nur auf unter 7,5 mg vermindert worden sein. Ein langfristiges Überschreiten der sogenannten Cushing-Schwelle (5 – 7,5 mg Prednison/Tag) ist nachweislich mit Steroid-typischen Nebenwirkungen verbunden, die zum Teil irreversibel sind. In der Fachinformation von Prednisolon wird empfohlen, die Dosis bis zur erforderlich erachteten Erhaltungsdosis zu reduzieren oder zu beenden, sobald ein befriedigendes Behandlungsergebnis erreicht ist (65). Doch die Verträglichkeit von Glukokortikoiden hängt nicht nur von der eingesetzten Dosis, sondern auch von der Therapiedauer und damit von der kumulativen Gesamtdosis ab. Wird die Cushing-Schwelle von 7,5 mg über einen Zeitraum von sechs Monaten in der Erhaltungstherapie überschritten, treten vermehrt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und eine erhöhte Mortalität auf (66). In einer Folgestudie über einen Zeitraum von 10 Jahren konnte gezeigt werden, dass auch bei der empfohlenen geringen Tagesdosis von 7,5 mg Prednison die Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse und, wenn auch nicht signifikant, die Mortalität erhöht waren (67). Eine reduzierte Dosierung von Glukokortikoiden war einer Standard-Dosierung in Bezug auf Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium nicht unterlegen (68). Die optimale Dosierungsstrategie für den Einsatz von Glukokortikoiden in der Erhaltungstherapie ist somit nach wie vor schwer zu bestimmen.

Die unerwünschten Wirkungen von Glukokortikoiden lassen sich in kurz- und langfristige Effekte einteilen; zu den Letzteren gehört die Gefahr einer lebensbedrohenden und akuten Nebenniereninsuffizienz, bei längerer Applikation kommt es zusätzlich zur Atrophie der Nebennierenrinde. Unter einer lang dauernden pharmakodynamischen Glukokortikoid-Therapie wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich Blutdruck, Körpergewicht, Blutzucker, Serumelektrolyten, Calcium im Urin, Knochendichte, Symptomen von Seiten des Gastrointestinaltrakts und des Bewegungsapparats sowie ophthalmologisch zu überwachen. Dabei werden bei der systemischen Anwendung von Glukokortikoiden zahlreiche unerwünschte Wirkungen beschrieben. Als Folge der immunsuppressiven und entzündungshemmenden Wirkungen besteht bei Glukokortikoiden ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Superinfektionen, Diabetes mellitus aufgrund der glukoneogenetischen Wirkung, für das iatrogene Cushing-Syndrom, für eine Myopathie der proximalen Muskulatur der Extremitäten, Osteoporose mit Frakturneigung wie Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper, eine Osteonekrose meist des Oberschenkelkopfes, Störungen der Wundheilung und Atrophie des subkutanen Gewebes, Thromboseneigung, Glaukome und Katarakte sowie psychische Störungen wie Depressionen oder Schizophrenie (62, 69-71). Infektionen sind eine gefürchtete

Komplikation einer Therapie mit Glukokortikoiden, insbesondere wenn sie über längere Zeiträume und mit hohen Dosen erfolgt (72, 73).

### ***Nebenwirkungen durch Zytostatika***

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum, das die Zellteilung in allen Zelltypen, insbesondere in den sich schnell teilenden T-Lymphozyten, hemmt. Seit mehr als 30 Jahren wird Cyclophosphamid in Kombination mit hochdosierten Glukokortikoiden eingesetzt und erreicht dabei Remissionsraten von 80-90 % und eine aktuelle Jahresmortalität von 10-25 % (59). Eine Langzeitbehandlung in Kombination mit Glukokortikoiden führte bei nahezu 50 % der untersuchten Patienten zu Rezidiven (74). Cyclophosphamid ist mit einer Vielzahl schwerwiegender unerwünschter Wirkungen assoziiert; viele treten früh auf (Knochenmarksuppression, Infektionen, hämorrhagische Zystitis und Unfruchtbarkeit); andere können 10 oder mehrere Jahre nach Abschluss der Immuntherapie auftreten (Malignität) (40). Leukopenie korreliert mit dem Risiko für Infektionen, weswegen regelmäßig das Blutbild bei Cyclophosphamid-Gabe überprüft werden muss, um bei Bedarf die Dosierung anzupassen. Das Risiko für ein primäres Ovarialversagen und eine permanente Azoospermie steigt mit der kumulativen Dosis. Außerdem ist Cyclophosphamid mit einer erhöhten Inzidenz von malignen Erkrankungen (meist Hautkrebs, myeloische Malignome und Blasenkrebs) assoziiert, insbesondere wenn die kumulative Dosis über 36 g beträgt (40).

Rituximab ist ein Antikörper gegen ein Oberflächenprotein auf B-Lymphozyten, seine Bindung führt zur gezielten Ablation dieser Antikörper-produzierenden Zellen (75). Während dadurch die Freisetzung krankheitsauslösender ANCA-Autoantikörper gehemmt wird, führt die generelle Inhibition der Antikörperproduktion zu einer stark erhöhten Infektionsgefahr (75). Bei der Therapie mit Rituximab werden vergleichbar hohe Remissionsraten wie bei Cyclophosphamid erzielt (59). Die Remissionsraten sind dabei nicht von der Nierenfunktion abhängig. Es wurde aber gezeigt, dass Funktionseinschränkungen der Niere das Risiko für Infektionen deutlich erhöhen (76). Die häufigsten infektiösen Komplikationen sind bakterielle Infektionen. Sie sind verantwortlich für 79 % aller Infektionen bei Patienten, die mit Rituximab für nephrologische Indikationen behandelt werden, wobei die Pneumonie als dominierende Störung auftritt. Da in den meisten Studien aber eine Kombinationstherapie von Rituximab mit anderen Immunsuppressiva erfolgte, sind diese Komplikationen nicht eindeutig allein Rituximab zuzuordnen (77). Außerdem werden Infusionsreaktionen, Hypogammaglobulinämie und spät einsetzende Neutropenie unter der Behandlung mit Rituximab beobachtet (40, 76).

Azathioprin ist auch zur Langzeitbehandlung geeignet (78). Im Vergleich zu Rituximab treten bei Azathioprin signifikant mehr Rezidive auf (79, 80).

Methotrexat wirkt vergleichbar effektiv wie Azathioprin (81). Voraussetzung für die Erhaltungstherapie mit Methotrexat ist, dass die Patienten eine renale Funktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von mindestens 50 ml/min vorweisen (74). Die beobachteten Remissionsraten sind mit denen von Cyclophosphamid vergleichbar, allerdings treten häufiger Rezidive auf (59).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

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).

Die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland für GPA und MPA beruht auf zwei Quellen: einer Literatursuche nach Publikationen, sowie der Analyse von Routinedaten von deutschen gesetzlichen Krankenversicherungen. Prinzipiell muß bei der Ableitung der Patientenzahlen aus der abgeschätzten Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung berücksichtigt werden, daß Avacopan nur bei SCHWERER aktiver Erkrankung zugelassen ist, die epidemiologischen Daten aber das gesamte Krankheitsbild umfassen.

#### Publizierte Literatur

Die Suche nach publizierter Literatur zur Epidemiologie von GPA und MPA wurde in der Fachdatenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) als Titelsuche mit den oder verknüpften Suchbegriffen ANCA, AAV, GPA, MPA und Polyangiitis sowie einem und-verknüpften Stichwort (epidemiology oder Epidemiologie oder prevalence oder Prävalenz oder incidence oder Inzidenz) durchgeführt. Es wurden nur die Publikationen herangezogen, die die Epidemiologie von GPA und MPA in Deutschland beschreiben.

Die Diagnose der Erkrankungen GPA und MPA beruhte auf unterschiedlichen Klassifizierungen, welche im Laufe der Zeit für die Erkrankung definiert wurden (siehe Kapitel 3.2.1, Klassifikation).

#### Prävalenz und Inzidenz von GPA und MPA in Deutschland

Die Suche ergab vier Publikationen aus dem deutschen Raum, welche alle auf dem Vaskulitis-Register in Schleswig-Holstein basieren (Tabelle 3-1: ). Das deutsche Vaskulitis-Register erfasste in Kollaboration der Universitätsklinik Lübeck mit dem Klinikum Bad Bramstedt (Schleswig-Holstein) ab 1998 regionale Vaskulitis-Patienten systematisch (82, 83). Einzugsgebiet für das Register ist das Bundesland Schleswig-Holstein mit etwa 2,9 Millionen

Einwohnern. In den ersten Jahren des Registers wurde zusätzlich in Süddeutschland ein ähnlich großes Einzugsgebiet mit betrachtet (84, 85).

Hiernach liegt die Spannweite in Deutschland für GPA bei 4,2 bis 9,8 je 100.000 Einwohnern und für MPA bei 0 bis 2,8 je 100.000 Einwohnern. Im Durchschnitt ergibt sich daraus eine Prävalenz von 6,6 je 100.000 Einwohnern für GPA (SD = 1,66) und 1,23 je 100.000 Einwohnern für MPA (SD = 0,83). In dem Zeitraum von 1998 bis 2014 wurde über das deutsche Vaskulitis-Register eine insgesamt stabile Inzidenz von 0,5:100.000 bis 1,5:100.000 (GPA) und 0,1:100.000 bis 0,5:100.000 (MPA) Neuerkrankungen beobachtet. Insgesamt scheint für GPA und MPA in Deutschland die Geschlechterverteilung ausgewogen, Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen (54, 82, 83).

In Europa, Nord- und Südamerika sowie in Australien und Neuseeland werden vergleichbare Prävalenzen und Inzidenzen für GPA und MPA berichtet (29, 86).

Tabelle 3-1: Übersicht der publizierten epidemiologischen Studien zur Prävalenz und Inzidenz von GPA und MPA in Deutschland

GPA	MPA	GPA+MPAa	Region / Ethnie (Zeitraum)	Diagnose-Kriterium	Referenz
<b>Prävalenz in Deutschland</b>					
4,2:100.000	0	4,2:100.000	Heidelberg, Deutschland (1994)	CHCC	(84)
5,8:100.000	0,9:100.000	6,7:100.000	Deutschland, dt. Vaskulitiszentrum (1994)	CHCC	(82, 83)
9,8:100.000	2,8:100.000	12,6:100.000	Lübeck und Segeberg, Deutschland (2006)	EMEA	(83)
<b>Inzidenz in Deutschland</b>					
k.A.	0,15:100.000	-	Heidelberg, Deutschland (1984-1989)	MPA <sup>b</sup>	(87)
0,5:100.000 – 0,6:100.000	0,1:100.000 – 0,2:100.000	0,6:100.000 – 0,8:100.000	Kreis Breisgau, Deutschland (1998-1999)	CHCC	(85)
0,6:100.000 – 1,5:100.000	0,1:100.000 – 0,3:100.000	0,85:100.000 – 1,5:100.000	Deutschland, dt. Vaskulitiszentrum (1998-2002)	CHCC	(82)
0,6:100.000 – 1,2:100.000	0,2:100.000 – 0,3:100.000	0,85:100.000 – 1,5:100.000	Deutschland, dt. Vaskulitiszentrum (1998-2005)	CHCC	(54)
0,6:100.000 – 1,2:100.000	0,1:100.000 – 0,5:100.000	k.A.	Norddeutschland (1998-2014)	CHCC	(88)



GPA	MPA	GPA+MPAa	Region / Ethnie (Zeitraum)	Diagnose- Kriterium	Referenz
EMEA: European Medicines Agency Algorithmus CHCC: Chapel Hill Consensus Conference Definition (1994)					

### **GKV-Routinedaten**

Die publizierten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung zeigen gewisse Limitationen. Der geographische Fokus allein auf Schleswig-Holstein gibt nicht das korrekte Gesamtbild aus ganz Deutschland wieder. Zudem beruhen die Angaben auf alten Datensätzen aus den Jahren 1989 bis 2014. Aktuellere Publikationen aus Europa und weltweit geben höhere Prävalenzen und Inzidenzen an. Dieser Anstieg trat besonders in den 1990-er und 2000-er Jahren auf und wird auf neu entwickelte Diagnostikverfahren, sowie ein erhöhtes Bewusstsein der Ärzte für die Erkrankungen zurückgeführt (86, 89).

Um aktuelle Daten für Deutschland zu erhalten, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt.

### ***GKV-Routinedatenanalyse - Methodik***

Die nachfolgenden Ergebnisse beruhen auf einer retrospektiven Beobachtungsstudie basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin. Die Forschungsdatenbank setzt sich aus anonymisierten, longitudinalen Daten von 63 gesetzlichen Krankenkassen zusammen und besteht aus insgesamt ca. 6,7 Millionen Versichertenanonymen. In einer empirischen Studie wurde gezeigt, dass die Datenbank eine hohe externe Validität aufweist und eine repräsentative Abbildung der deutschen Gesamtbevölkerung darstellt (90). Für die Analysen wurde eine nach Alter und Geschlecht (gemäß Destatis mit Stand vom 31. Dezember 2013) stratifizierte Stichprobe von 4.119.628 Versicherten der Forschungsdatenbank verwendet, um hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung eine repräsentative Entsprechung der demografischen Charakteristika der deutschen GKV-Bevölkerung zu gewährleisten. Davon waren 3.293.933 Patienten durchgehend im Beobachtungszeitraum vom 1. Januar 2012 bis 31. Dezember 2016 versichert. Da die Zulassung auf erwachsene Patienten beschränkt ist und laut Altersverteilung die Häufigkeit von GPA und MPA bei Jugendlichen und Kindern sehr gering ist, wurden für die Schätzung von Inzidenz und Prävalenz nur Versicherte ab 18 Jahren im Jahr 2013, insgesamt 2.978.136 Versicherte, herangezogen, welche von 2013 bis 2016 durchgängig in den Krankenversicherungen nachvollziehbar versichert sein mussten. Damit betrug die Studienpopulation 2.978.136 Versicherte.

Um in der Studie als GPA oder MPA diagnostiziert zu werden, mussten Patienten die folgenden Kriterien erfüllen:

- Die in diese Studie einbezogenen Personen mussten ohne Unterbrechung zwischen dem 1.1.2011 und dem 31.12.2016 beobachtet worden sein oder nach dem Indexquartal verstorben sein.
- die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Diagnose  $\geq 18$  Jahre alt sein.
- die Patienten mussten zwischen dem 1.1.2013 und dem 31.12.2013 mit GPA (ICD-10 Code M31.3) oder MPA (ICD-10 Code M31.7) diagnostiziert worden sein. Als Diagnose galt eine Krankenhaus-Haupt- oder Sekundär-Entlassungsdiagnose, ambulant verifiziert in mindestens zwei Quartalen innerhalb eines rollierenden Jahres. Die zweite ambulante Diagnose musste innerhalb eines rollierenden Fensters von 3 Quartalen nach der ersten Diagnose verifiziert werden. Um als inzidenter Patient diagnostiziert zu werden, durfte keine Diagnose von GPA oder MPA in den zwei vorangegangenen Kalenderjahren vorliegen.
- Die Patienten durften nach Diagnose mit GPA oder MPA nicht mit den folgenden ähnlichen Erkrankungen diagnostiziert werden: Panarteritis nodosa (ICD-10 Code M30), Sonstige nekrotisierende Vaskulopathien (ICD-10 Codes M31, außer M31.3, M31.7 und M31.9), Purpura Schönlein Henoch (ICD-10 Code D69.0), Kryoglobulinämische Vaskulitis (ICD-10 Code D89.1) und Morbus Behçet (ICD-10 Code M35.2).

Die Analyse der Inzidenz und Prävalenz wurde nachträglich ausgeweitet auf Patienten, welche in den Kalenderjahren 2014, 2015 oder 2016 mit GPA oder MPA diagnostiziert wurden.

Um eine gesamtdeutsche Schätzung der Prävalenz und Inzidenz zu erhalten, wurde die ermittelte Häufigkeit mit den in den jeweiligen Jahren auf Basis von öffentlich zugänglichen Quellen ermittelten Bevölkerungszahlen von Personen ab 18 Jahren in Beziehung gesetzt (Tabelle 3-3:) (91).

### ***GKV-Routinedatenanalyse - Ergebnisse***

Für die Jahre 2013 bis 2016 wurde eine Prävalenz von durchschnittlich 21:100.000 für GPA (Spanne 20,2-23,8:100.000), 4,6:100.000 (Spanne 4,1-5,1:100.000) für MPA, und 25,6:100.000 (Spanne 24,2-26,5:100.000) für GPA und MPA zusammen ermittelt (Tabelle 3-2). Die Prävalenz von GPA ist somit höher als die von MPA.

Die Inzidenzraten liegen im Zeitraum 2013 bis 2016 bei durchschnittlich 3,2:100.000 (Spanne 2,8-3,3:100.000) für GPA, 1,2:100.000 (Spanne 1,1-1,2:100.000) für MPA und 4,6:100.000 (Spanne 3,9-5,7:100.000) für GPA+MPA (Tabelle 3-2). Über diese Zeitspanne ist somit die Inzidenz für GPA und MPA stabil geblieben.

Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz für GPA und MPA aus der Analyse von Routine-Versorgungsdaten

Beobachtungsjahr		2013	2014	2015	2016	Durchschnitt	SD
Prävalenz, inkl. inzidente Fälle	GPA	20,2	21,8	21,3	20,8	21,0	0,69
	MPA	4,1	4,8	5,1	4,6	4,6	0,42
	GPA+MPA	24,2	26,5	26,4	25,4	25,6	1,06
Inzidenz	GPA	3,2	3,3	3,3	2,8	3,2	0,57
	MPA	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	0,17
	GPA+MPA	4,4	5,7	4,5	3,9	4,6	0,74

Die Werte sind Prävalenz- und Inzidenzwerte pro 100.000 Personen, ermittelt auf Basis der Studienpopulation  
SD: Standardabweichung im Betrachtungszeitraum 2013-2016

Die hergeleitete Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse wurde im Anschluss auf die gesamte erwachsene deutsche Bevölkerung bezogen. Für die Zeitspanne 2013 bis 2016 wurden auf diese Weise die Anzahl der GPA, MPA sowie GPA/MPA Patienten ermittelt (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz in der erwachsenen deutschen Bevölkerung

Beobachtungsjahr		2013	2014	2015	2016	Durchschnitt	SD
Erwachsene deutsche Bevölkerung		67.691.934	68.085.517	68.850.007	69.051.391	68.419.712	639.145
Prävalenz, inkl. inzidente Fälle	GPA	13.674	14.843	14.666	14.329	14.363	515
	MPA	2.776	3.269	3.512	3.177	3.183	306
	GPA+MPA	16.382	18.043	18.177	17.540	17.540	816
Inzidenz	GPA	2.167	2.247	2.273	1.934	2.155	154
	MPA	813	818	827	760	804	30
	GPA+MPA	2.979	3.881	3.099	2.694	3.163	508

Die dargestellten Werte wurden durch Multiplikation der erhobenen Prävalenz- und Inzidenzdaten (Tabelle 3-2) mit der jährlich aktuellen Bevölkerung ( $\geq 18$  Jahre alt) ermittelt.

SD: Standardabweichung im Betrachtungszeitraum 2013-2016

Dieser Schätzung nach liegt im Zeitraum von 2013 bis 2016 die Prävalenz von GPA bei durchschnittlich 14.363 und von MPA bei durchschnittlich 3.183 erwachsenen Patienten. Für GPA und MPA insgesamt werden durchschnittlich 17.540 erwachsene Patienten ermittelt. Die geschätzte Inzidenz beträgt im Mittel 2.155 GPA- und 804 MPA-Patienten bzw. 3.163 GPA/MPA-Patienten insgesamt.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse wird von einer stabilen Prävalenz und Inzidenz in Deutschland ausgegangen. Eine Steigerung in den nächsten 5 Jahren wird als unrealistisch erachtet. Der in der Vergangenheit beobachtete Anstieg in Prävalenz und Inzidenz von GPA und MPA wird auf die in den 1990-er und 2000-er Jahren entwickelten Diagnostikverfahren, sowie erhöhtes Bewusstsein der Ärzte für die Erkrankungen zurückgeführt (86, 89).

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Die oben aufgeführten Patientenzahlen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung umfassen GPA und MPA Patienten unabhängig von der Krankheitsschwere oder des Krankheitsstatus. Weil Avacopan jedoch nur für GPA und MPA Patienten mit schwerer und aktiver Vaskulitis in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zugelassen ist, sind die oben gezeigten Zahlen zu viel zu weit gefasst, da sie ebenso Patienten in Remission oder mit einem aktiven, aber milden Krankheitsverlauf beinhalten. Um den Fokus auf Patienten mit aktiver und schwerer Vaskulitis zu legen, wird nunmehr angenommen, dass es sich hierbei um Patienten handelt, die aufgrund der Schwere der Erkrankung auf stationäre Hilfe über mehrere Tage angewiesen sind.

Wie viele Patienten einen Krankenhausaufenthalt beanspruchen, lässt sich anhand der Daten nach § 21 KHEntgG ableiten (InEK = Institut für Entgeltsystem im Krankenhaus). Die hier

vorgestellten aggregierten Daten stammen aus der Datenlieferung gemäß § 21 KHEntgG für das Datenjahr 2020 (Datenstand 29.11.2021), basierend auf der Gruppierung nach aG-DRG Version 2020. Die Haupt- und Nebendiagnosen sind gemäß ICD-10-GM Version 2020 und die Prozeduren sind gemäß OPS Version 2020 angegeben. Inhaltlich werden auf Ebene der Diagnosis Related Groups (DRG) aggregierte Daten veröffentlicht, die keinen Rückschluss auf Einzelfälle, einzelne Krankenhäuser oder Bundesländer zulassen.

Ausgehend von der ermittelten Anzahl der Fälle, die mit GPA oder MPA im Krankenhaus behandelt wurden, werden nur die Patienten berücksichtigt, bei denen GPA (M31.3) oder MPA (M31.7) als Hauptdiagnose dokumentiert wurde. Im zweiten Schritt wird die Anzahl der Patienten abgezogen, die nur einen einzigen Tag im Krankenhaus verweilten. Hierbei handelt es sich um die DRG I66H (andere Erkrankungen des Bindegewebes oder Frakturen an Becken und Schenkelhals, ein Belegungstag, ohne bestimmte Biopsie am Herzen). Diesem Schritt liegt die Überlegung zugrunde, dass eine schwere und aktive Form der Erkrankung eine längere Behandlungsdauer im Krankenhaus nötig macht. Im nächsten Schritt wird der Anteil an GKV-Patienten der Zielpopulation hergeleitet. Abschließend muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den zugrundeliegenden Zahlen nicht um die Anzahl verschiedener Patienten handelt, sondern um die Anzahl der Fälle, die im Krankenhaus mit GPA oder MPA behandelt wurden. So ist es möglich, dass innerhalb eines Jahres ein Patient mehrfach im Krankenhaus bei schwerer aktiver Vaskulitis behandelt und entsprechend mehrfach als Patient der Zielpopulation gezählt würde. Da für diesen Schritt keine konkreten Patientenzahlen zugrunde liegen, wird geschätzt, dass ein durchschnittlicher Patient mit schwerer aktiver Vaskulitis im Durchschnitt 1,5 Fälle auslöst. Außerdem muss bei der Ermittlung der Patientenzahl berücksichtigt werden, dass laut Fachinformation nicht alle Patienten für eine Therapie mit Avacopan in Frage kommen. Dazu zählen zum Beispiel Kinder und Jugendliche, Schwangere und Stillende sowie Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, die dialysepflichtig sind, eine Dialyse oder eine Plasmaaustausch-Behandlung benötigen (92). In der Tabelle 3-4 ist die Herleitung der GKV-Patientenzahl der Zielpopulation von Avacopan (Tavneos®) nach diesen genannten Schritten aufgeführt.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Schritt		GPA	MPA	GPA + MPA
1.	Anzahl der Patienten mit Hauptdiagnose <sup>a</sup>	4.680	2.694	7.374
2.	Anzahl der Patienten, die nur einen Tag im Krankenhaus behandelt wurden (DRG I66H) <sup>a</sup>	1.956	1.291	3.247
3.	1. minus 2.	2.724	1.403	4.127
4.	Anteil von 3. an GKV-Patienten <sup>b</sup>	2.397	1.237	3.640
5.	4. abzüglich des geschätzten Faktors von 1,5, um mehrfach im Jahr im Krankenhaus behandelte Patienten auszuschließen	1.598	824	2.442
6.	5. abzüglich 10 % für den Anteil an Patienten, die laut Fachinformation nicht für eine Behandlung mit Avacopan in Frage kommen	1.438	742	2.180
<b>7.</b>	<b>Summe der Zielpopulation</b>	<b>2.180</b>		

<sup>a</sup> Quelle: <https://datenbrowser.inek.org/>. Datenstand 29.11.2021 für das Datenjahr 2020.

<sup>b</sup> Bezogen auf 88,2 % der GKV-Versicherten der gesamten deutschen Bevölkerung (Stand Juli 2020) (93)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Aufgrund der in Anzahl, geographischem Fokus und Aktualität limitierten publizierten Daten zu GPA und MPA in Deutschland (Tabelle 3-1) wurde eine Analyse von GKV-Routinedaten vorgenommen. Dieser Schätzung nach lag im Zeitraum von 2013 bis 2016 die Prävalenz von GPA bei durchschnittlich 14.363 und von MPA bei durchschnittlich 3.183 erwachsenen Patienten. Für GPA und MPA insgesamt wurden durchschnittlich 17.540 erwachsene Patienten ermittelt.

Da sich die Zielpopulation von Avacopan (Tavneos®) nicht aus GPA- und MPA-Patienten im Allgemeinen zusammensetzt, sondern nur aus Patienten mit schwerer und aktiver Erkrankung, wurde eine Analyse basierend auf den Krankenhausaufenthaltsdaten durchgeführt (Tabelle 3-4). Im Jahr 2020 wurden 4.680 Patienten bzw. 2.694 Patienten mit Hauptdiagnose GPA bzw. MPA stationär in Deutschland behandelt. 1.956 GPA- und 1.291 MPA-Patienten wurden aufgrund der DRG I66H nur einen Tag stationär behandelt und deshalb ausgeschlossen. Ausgehend von nun 2.724 GPA- und 1.403 MPA-Patienten, wird nun auf die Anzahl der GKV-Patienten geschlossen. Derzeit geht man von 88,2 % der Gesamtbevölkerung aus (93), sodass

sich eine Anzahl von 2.397 GKV-Patienten mit GPA und 1.237 GKV-Patienten mit MPA ergibt. Um die Krankenhausfälle auszuschließen, bei denen ein Patient mehrfach im Jahr mit GPA bzw. MPA stationär über mehrere Tage behandelt wurde, wird angenommen, dass ein Patient im Durchschnitt 1,5 Fälle auslöst. Hieraus ergeben sich 1.598 GPA- und 1.237 MPA-Patienten. Im letzten Schritt werden 10 % Patienten abgezogen, die für eine Therapie mit Avacopan kontraindiziert sind, sodass 1.438 GPA- und 742 MPA-Patienten übrigbleiben. In der Summe beträgt somit die GKV-Zielpopulation von GPA- und MPA-Patienten mit schwerer aktiver Vaskulitis 2.180 Patienten.

Hierbei ist noch nicht berücksichtigt, dass nicht alle so identifizierten Patienten eine Rituximab oder Cyclophosphamid Behandlung erfahren haben. Die tatsächliche Zielpopulation ist also kleiner.

Im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der BARMER Krankenkasse mit dem Ziel, ein besseres Verständnis zur Versorgungssituation von Patienten mit ANCA-Vaskulitis zu erlangen, wurde eine Routinedatenanalyse in der Datenbank der BARMER Krankenkasse durchgeführt. Die Ergebnisse können Anhaltspunkte für die Validität der oben gemachten Angaben liefern. Im Rahmen der Analyse werden tatsächliche Patienten und nicht Krankenhausfälle identifiziert. Auch bei dieser Analyse wird angenommen, dass Avacopan (Tavneos®) aufgrund der Zulassung bei schwerer aktiver Vaskulitis nur für Patienten in Frage kommt, die stationär behandelt wurden.

In den Daten der BARMER wurden für das Datenjahr 2020 462 Patienten mit der stationären Hauptdiagnose GPA (299 Patienten) und MPA (163 Patienten) identifiziert. Setzt man die Zahl dieser 462 BARMER Versicherten ins Verhältnis zu allen GKV Versicherten (Verhältnis  $73,3 \text{ Mio} / 8,9 \text{ Mio} = 8,24(94-96)$ ), so ergibt sich eine Zahl von 3.806 Patienten.

Zieht man analog zur Berechnung Mithilfe der § 21 KHEntgG Daten Patienten ab, die nur einen Tag mit dem DRG I66H im Krankenhaus verweilen, so verbleiben 277 Patienten (186 mit MPA und 91 mit GPA). Setzt man die Zahl dieser 277 BARMER Versicherten ins Verhältnis zu allen GKV Versicherten (Verhältnis  $73,3 \text{ Mio} / 8,9 \text{ Mio} = 8,24 (94-96)$ ), so ergibt sich eine Zahl von 2.282 Patienten. Auch hierbei ist noch nicht berücksichtigt, dass nicht alle so identifizierten Patienten eine Rituximab oder Cyclophosphamid Behandlung erfahren haben.

Die Daten, die mit Hilfe der BARMER Routinedaten gewonnen wurden bestätigen die aus den § 21 KHEntgG Daten abgeleiteten Patientenzahlen. Die Zahl der Patienten in der Zielpopulation ist also kleiner als 2180 bis 2282 Patienten.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben*

aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	beträchtlich	kleiner als 2.180 bis 2.282

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Um die Anzahl der erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA, die für die Behandlung mit Avacopan (Tavneos®) in Frage kommen, zu ermitteln, wurden zwei Analysen herangezogen.

Da die derzeit publizierten Daten limitiert sind und nicht Patienten ausschließlich mit schwerer aktiver GPA und MPA identifizieren, wurde zunächst eine Analyse basierend auf den Krankenhausaufenthaltsdaten aus dem Jahr 2020 durchgeführt. Unter der Annahme, dass die schwere aktive Erkrankung einen Krankenhausaufenthalt von mehr als einem Tag erforderlich macht, ergab sich eine Patientenzahl von 2.180 Patienten für GPA und MPA insgesamt. In dieser Patientenzahl sind zudem geschätzt der Anteil an Patienten abgezogen worden, die für eine Behandlung mit Avacopan (Tavneos®) kontraindiziert sind und mehrfach im Jahr stationär behandelt wurden. Diese Patientenzahl wird in Rahmen einer BARMER-Analyse bestätigt, bei der auf der gleichen Weise BARMER-Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA ermittelt wurden. Setzt man die erhobene Anzahl der BARMER-Patienten in Bezug zu den GKV Versicherten, ergibt sich eine Anzahl von 2.282 Patienten.

Da in beiden Analysen noch nicht berücksichtigt ist, dass nicht alle so identifizierten Patienten eine Rituximab oder Cyclophosphamid Behandlung erfahren haben, ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten kleiner ist. Die Zahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist somit kleiner als 2.180 bis 2.282 Patienten.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.



*Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland für GPA und MPA beruht auf zwei Quellen: einer orientierenden Literatursuche sowie die Analyse von Routinedaten von gesetzlichen Krankenversicherungen.

Die Suche nach publizierter Literatur zur Epidemiologie von GPA und MPA in Deutschland wurde in der Fachdatenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) als Titelsuche mit den oder-verknüpften Suchbegriffen „ANCA“, AAV, GPA, MPA und Polyangiitis sowie einem und-verknüpften Stichwort („epidemiology“ oder Epidemiologie oder prevalence oder Prävalenz oder incidence oder Inzidenz) durchgeführt. Es wurden nur die Publikationen herangezogen, die die Epidemiologie von GPA und MPA in Deutschland und Europa, Nord- und Südamerika sowie Neuseeland und Australien beschrieben.

Weiterhin wurde die Epidemiologie von GPA und MPA in Deutschland mittels einer retrospektiven Erhebung in Routinedaten deutscher gesetzlicher Krankenversicherungen durchgeführt (97).

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(1):3-20.
3. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R. Nomenclature and classification of vasculitis - update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis study (DCVAS). *Clin Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 1:11-3.
4. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (Lond).* 2017;17(1):60-4.
5. Zarka F, Veillette C, Makhzoum JP. A Review of Primary Vasculitis Mimickers Based on the Chapel Hill Consensus Classification. *Int J Rheumatol.* 2020;2020:8392542.
6. Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, Gallacher PJ, Dhaun N. ANCA associated vasculitis. *BMJ.* 2020;369:m1070.
7. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):71.
8. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):463-73.
9. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2016;3(3):122-33.
10. Yoshida N, Iino Y. Pathogenesis and diagnosis of otitis media with ANCA-associated vasculitis. *Allergol Int.* 2014;63(4):523-32.
11. Chen YX, Xu J, Pan XX, Shen PY, Li X, Ren H, et al. Histopathological Classification and Renal Outcome in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Renal Vasculitis: A Study of 186 Patients and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2017;44(3):304-13.
12. Shields O, Shah A, Mann B. Pyrexia of unknown origin and pulmonary fibrosis as a presentation of MPO-ANCA associated vasculitis. *BMJ Case Rep.* 2011;2011.
13. Yoshida N, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H, et al. Reversible cochlear function with ANCA-associated vasculitis initially diagnosed by otologic symptoms. *Otol Neurotol.* 2014;35(1):114-20.
14. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1512-23.

15. 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.
16. Villacorta J, Diaz-Crespo F, Guerrero C, Acevedo M, Cavero T, Fernandez-Juarez G. Long-term validation of the renal risk score for vasculitis in a Southern European population. *Clin Kidney J*. 2021;14(1):220-5.
17. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018;94(6):1177-88.
18. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1680-91.
19. Yoshida M, Sasaki M, Sugisaki K, Yamaguchi Y, Yamada M. Neutrophil extracellular trap components in fibrinoid necrosis of the kidney with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Kidney J*. 2013;6(3):308-12.
20. Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int*. 2001;60(4):1614-27.
21. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):177-84.
22. Wludarczyk A, Szczeklik W. Neurological manifestations in ANCA-associated vasculitis - assessment and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(8):861-3.
23. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, Kaur-Hayer M, Nightingale P, Ferro CJ, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3493-500.
24. Wallace ZS, Fu X, Liao K, Kallenberg CGM, Langford CA, Merkel PA, et al. Disease Activity, Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Type, and Lipid Levels in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1879-87.
25. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ, Svalgaard Thomsen B, Dreyer L, Baslund B. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1187-92.
26. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Amedei A, Niccolai E, D'Elia MM, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J*. 2015;13:15.
27. Hellmich B. Current guidelines on ANCA-associated vasculitides: Common features and differences. *Z Rheumatol*. 2017;76(2):133-42.
28. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol*. 2017;76(Suppl 3):77-104.

29. 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.
30. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628-36.
31. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44.
32. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, Alberici F, Baslund B, Batra R, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(5):899-905.
33. Exley AR, Bacon P, Luqmani R, Kitis GD, Gordon C, Savage C, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 1997;40(2):371-80.
34. Itabashi M, Takei T, Moriyama T, Shiohira S, Shimizu A, Tsuruta Y, et al. Long-term damage assessment in patients with microscopic polyangiitis and renal-limited vasculitis using the Vasculitis Damage Index. *Mod Rheumatol.* 2014;24(1):112-9.
35. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1827-32.
36. Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ, Smith KG. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):202.
37. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;367(3):214-23.
38. Pendergraft WF, 3rd, Niles JL. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):42-9.
39. Berman M, Paran D, Elkayam O. Cocaine-Induced Vasculitis. *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7(4).
40. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):124-37.
41. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1004-10.

42. Salmela A, Tornroth T, Poussa T, Ekstrand A. Prognostic Factors for Survival and Relapse in ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement: A Clinical Long-Term Follow-Up Study. *Int J Nephrol.* 2018;2018:6369814.
43. Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(6):494-500.
44. Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Nephrol.* 2018;31(2):197-208.
45. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette CE, Falk RJ, Network GDC. Prognostic Markers in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Microscopic Polyangiitis and Glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 1996;7:23-32.
46. Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(6):585-95.
47. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of ANCA associated vasculitis. *Norsk Epidemiologi.* 2008;18(1):37-48.
48. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Lerma-Marquez JL. Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(8):1414-23.
49. Takala JH, Kautiainen H, Finne P, Leirisalo-Repo M. Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: risk of dialysis-dependent renal disease. *Scand J Rheumatol.* 2011;40(4):283-8.
50. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, Phillip R, Maskell J, Culliford D, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(4):697-702.
51. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-98.
52. Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a subcommittee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med.* 1992;83(302):427-38.
53. Deshayes S, Martin Silva N, Khoy K, Yameogo S, Mariotte D, Lobbedez T, et al. Clinical impact of subgrouping ANCA-associated vasculitis according to antibody specificity beyond the clinicopathological classification. *Rheumatology.* 2019;58(10):1731-9.
54. Herlyn K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E. Stable incidence of systemic vasculitides in schleswig-holstein, Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(19):355-61.
55. Monti S, Craven A, Klersy C, Montecucco C, Caporali R, Watts R, et al. Association between age at disease onset of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and clinical presentation and short-term outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):617-28.

56. Lepeyre F, Royal V, Lavoie PL, Bollee G, Gougeon F, Beauchemin S, et al. Estimating the Change in Renal Function During the First Year of Therapy in ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2019;4(4):594-602.
57. de Joode AA, Sanders JS, Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(10):1709-17.
58. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, Tanna A, Mansfield N, Galliford J, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(1):63-73.
59. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):399-405.
60. 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.
61. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1905-13.
62. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):471-81.
63. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1036-43.
64. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233-47.
65. Fachinformation. Prednisolon STADA. 2017.
66. Speer C, Altenmüller-Walther C, Splitthoff J, Nusschag C, Kälble F, Reichel P, et al. Glucocorticoid maintenance therapy and severe infectious complications in ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis. *Rheumatol Int.* 2021;41(2):431-8.
67. Ajeganova S, Svensson B, Hafstrom I, Group BS. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004259.
68. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31.

69. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415.
70. Black RJ, Goodman SM, Ruediger C, Lester S, Mackie SL, Hill CL. A Survey of Glucocorticoid Adverse Effects and Benefits in Rheumatic Diseases: The Patient Perspective. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(8):416-20.
71. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:171-96.
72. Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, Kadoba K, Mukoyama H, Saito R, et al. Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19173.
73. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, Salama AD, Szpirt WM, Basu N, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):58.
74. Reinhold-Keller E, de Groot K. . Use of methotrexate in ANCA-associated vasculitides. 2010.
75. Fachinformation. MabThera Roche. 2016.
76. Rymarz A, Matyjek A, Sułek-Jakóbczyk M, Mosakowska M, Niemczyk S. Impaired Kidney Function Associated with Increased Risk of Side Effects in Patients with Small Vessel Vasculitis Treated with Rituximab as an Induction Therapy. *J Clin Med*. 2021;10(4).
77. Trivin C, Tran A, Moulin B, Choukroun G, Gatault P, Courivaud C, et al. Infectious complications of a rituximab-based immunosuppressive regimen in patients with glomerular disease. *Clin Kidney J*. 2017;10(4):461-9.
78. Fachinformation. Methotrexat "Lederle" Tabletten (Pfizer Pharma PFE GmbH). [www.fachinfode](http://www.fachinfode). 2016.
79. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-80.
80. Fenoglio R, Roccatello D, Sciascia S. Rituximab, Cyclophosphamide, and Corticosteroids for ANCA Vasculitis: The Good, the Bad, and the Ugly. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(6):784-91.
81. Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185880.
82. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum*. 2005;53(1):93-9.

83. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):882-9.
84. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1396-402.
85. Reinhold-Keller EH, K.; Wagner-Bastmeyer, R; Gutfleisch, J.; Peter, H. H.; Raspe, H. H.; Gross, W. L., . No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatology*. 2002;41:540-9.
86. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii42-iii50.
87. Andrassy K, Küster, S., Waldherr, R., Ritz, E.,. Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Analysis of Prevalence and Clinical Course. *Nephron*. 1991;59:206-11.
88. Herlyn K GW, Reinhold-Keller E,. The incidence rate of ANCA-associated vasculitides in Northern Germany (Schleswig-Holstein) remain stable between 1998 to 2014. *Poster Presentations 2017*. p. 324.4-5.
89. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suarez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 1:i14-22.
90. 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.
91. Statistisches Bundesamt, Destatis. Bevölkerung 2018 [17.09.2018]. Available from: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;sid=4BBABB6D2549D75B949D70CAAC52B693.GO\\_1\\_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1537202197656&step=2](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;sid=4BBABB6D2549D75B949D70CAAC52B693.GO_1_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1537202197656&step=2).
92. Agency EM. Fachinformation Avacopan. 2022.
93. Gesundheit Bf. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart. Stichtag 1. Juli 2020. 2020.
94. Ersatzkassen Vd. Krankenversicherungsschutz der Bevölkerung in Prozent und Millionen 2020. 2020.
95. BARMER. Jahresergebnis der BARMER 2020. 2020.
96. BARMER. Avacopan- Bestimmung der BARMER Patientenpopulation.
97. Mayerhoff L. Epidemiology and health resource utilization for ANCA-associated vasculitides (AAV) – a claims data study in Germany. 2017.





### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel<sup>a</sup></b>				
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	30 mg (3 Hartkapseln zu je 10 mg) zweimal täglich	730 Behandlungen	365 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>a</sup> 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.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Avacopan (Tavneos®) ist indiziert für erwachsene Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA). Die Behandlung sollte laut Produktinformation (1) von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das in der Diagnose und Behandlung von GPA und MPA erfahren ist. In der obigen Tabelle wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (52 Wochen bzw. 365 Tage) angenommen.

Die empfohlene Dosis von Avacopan beträgt 30 mg (3 Hartkapseln zu je 10 mg), die zweimal täglich, morgens und abends, mit dem Essen oral eingenommen werden. Die Dosierung ist unabhängig vom Körpergewicht (1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung*

(siehe Tabelle 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel<sup>a</sup></b>			
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	30 mg (3 Hartkapseln zu je 10 mg) zweimal täglich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p><sup>a</sup> 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.</p>			

Die in Tabelle 3-7 enthaltenen Informationen basieren auf den Informationen des empfohlenen Dosierungsschemas und der Anwendung des Arzneimittels, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Avacopan (Tavneos®) (1) beschrieben sind.

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel<sup>a</sup></b>				
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	365	DDD = 2x täglich 3 Hartkapseln zu je 10 mg: <b>60 mg</b>	365 * DDD = 21.900 mg
<sup>a</sup> 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 die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Avacopan wird unabhängig vom Körpergewicht dosiert. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 30 mg (3 Hartkapseln zu je 10 mg), die zweimal täglich, morgens und abends, mit dem Essen oral eingenommen werden (1).

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den

*Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel<sup>a</sup></b>		
Avacopan (Tavneos®) 10 mg, 30 St., PZN: 17441932	1.483,42 €	1.400,14 €
Avacopan (Tavneos®) 10 mg, 180 St., PZN: 17441949	8.620,72 €	8.129,91 €
<sup>a</sup> 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. <sup>b</sup> Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V <sup>c</sup> Herstellerrabatt nach §130a Abs. 3b SGB V Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter (2) hinterlegt.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zum Apothekerverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2022) entnommen. Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für Avacopan / Tavneos® für die 30 Stück Packung 1.483,42 Euro und für die 180 Stück Packung 8.620,72 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro und des Mehrwertsteuersatz von 19 % betragen die Kosten für die 30 Stück Packung Avacopan / Tavneos® 1.400,14 Euro und für die 180 Stück Packung Avacopan / Tavneos® 8.129,91 Euro.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr <sup>1</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel<sup>a</sup></b>				
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (i.v. oder oral) gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil Glukokortikoide wie klinisch indiziert	Je Zyklus: Rituximab wöchentlich über 4 Wochen Cyclophosphamid oral über 14 Wochen Cyclophosphamid i.v. über 13 Wochen	Patienten-individuell
<sup>a</sup> 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 die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Avacopan (Tavneos®) entstehen laut Produktinformation Kosten für die Begleitmedikationen Rituximab i.v. oder Cyclophosphamid (oral oder i.v.) gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil. Außerdem können patientenindividuell Glukokortikoide verabreicht werden. (1)

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei einer Behandlung mit Avacopan (Tavneos®) sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen (1).

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel<sup>a</sup></b>				
Avacopan (Tavneos®)	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	Rituximab	Patientenindividuell	Patientenindividuell
		ODER Cyclophosphamid	Patientenindividuell	Patientenindividuell
		ODER Prednison	Patientenindividuell	Patientenindividuell
		ODER Azathioprin	Patientenindividuell	Patientenindividuell
		ODER Mycophenolat-Mofetil	Patientenindividuell	Patientenindividuell
<sup>a</sup> 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.				

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<p>Rituximab: (Truxima®) Kohlpharma GmbH</p> <p>2 Durchstechflaschen á 100 mg 1 Durchstechflaschen á 500 mg</p> <p>Methylprednisolon: (Methylprednisolon acis®) acis® Arzneimittel GmbH</p> <p>1 Durchstechflaschen á 250 mg 5 Durchstechflaschen á 250 mg 1 Durchstechflaschen á 1000 mg 3 Durchstechflaschen á 1000 mg</p>	<p>Packungspreis: 681,91 € (für 2 Durchstechflaschen á 100 mg) 1.691,35 € (für 1 Durchstechflaschen á 500 mg)</p> <p>Pro Behandlung: Rituximab wurde intravenös an Tag 1 und dann in den Wochen 1, 2 und 3 in einer Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> bei jedem Besuch im Studienzentrum für insgesamt 4 wöchentliche Infusionen verabreicht.</p> <p>Vor der Infusion mit Rituximab muss eine Prämedikation mit 100 mg Methylprednisolon i.v. erfolgen.</p> <p>Packungspreis: 25,79 € (für 1 Durchstechflasche á 250 mg) 60,21 € (für 5 Durchstechflaschen á 250 mg) 56,19 € (für 1 Durchstechflaschen á 1000 mg) 152,58 € (für 3 Durchstechflaschen á 1000 mg)</p> <p>Die Behandlung erfolgt patientenindividuell</p>
<p><i>oder</i></p> <p>Cyclophosphamid: (Endoxan®) Baxter Deutschland GmbH</p> <p>10 Durchstechflaschen á 200 mg 1 Durchstechflaschen á 500 mg 6 Durchstechflaschen á 500 mg 1 Durchstechflaschen á 1000 mg 6 Durchstechflaschen á 1000 mg 1 Durchstechflaschen (Lyophilisat) á 1000 mg 1 Durchstechflaschen (Lyophilisat) á 2000 mg 30 Tabletten á 50 mg 50 Tabletten á 50 mg 100 Tabletten á 50 mg</p>	<p>Packungspreise: 56,67 € (für 10 Durchstechflaschen á 200 mg) 19,83 € (für 1 Durchstechflaschen á 500 mg) 71,47 € (für 6 Durchstechflaschen á 500 mg) 27,25 € (für 1 Durchstechflaschen á 1000 mg) 115,93 € (für 6 Durchstechflaschen á 1000 mg) 36,18 € (für 1 Durchstechflaschen á 1000 mg, Lyophilisat) 60,00 € (für 1 Durchstechflaschen á 2000 mg, Lyophilisat) 47,45 € (für 30 Tabletten á 50 mg) 29,36 € (für 30 Tabletten á 50 mg) 47,98 € (für 30 Tabletten á 50 mg)</p> <p>Pro Behandlung: Eine Dosis von 15 mg/kg Cyclophosphamid wurde allen Patienten in der i.v. Cyclophosphamid-Gruppe verabreicht, es sei denn, eine niedrigere Dosis war gemäß den nachstehenden Anweisungen erforderlich. Die maximal zulässige i.v. Dosis betrug 1,2 g.</p>

<p><i>oder</i></p> <p>Prednison: (Prednison Hexal®) Hexal AG</p> <p>20 Tabletten á 20 mg 50 Tabletten á 20 mg 100 Tabletten á 20 mg 10 Tabletten á 50 mg</p>	<p>Die Behandlung erfolgt patientenindividuell</p> <p>Packungspreise: 15,37 € (für 20 Tabletten á 20 mg) 19,44 € (für 50 Tabletten á 20 mg) 26,81 € (für 100 Tabletten á 20 mg) 19,55 € (für 10 Tabletten á 50 mg)</p> <p>Pro Behandlung: Dosierung aufgrund von patientenindividueller Schwankung auf 5 mg - 15 mg täglich geschätzt.</p> <p>Die Behandlung erfolgt patientenindividuell</p>
<p><i>oder</i></p> <p>Azathioprin: (Imurek®) Aspen Germany GmbH</p> <p>100 Filmtabletten á 25 mg 100 Filmtabletten á 50 mg 100 Filmtabletten á 75 mg 100 Filmtabletten á 100 mg</p>	<p>Packungspreise: 29,74 € (für 100 Filmtabletten á 25 mg) 40,64 € (für 100 Filmtabletten á 50 mg) 49,79 € (für 100 Filmtabletten á 75 mg) 57,98 € (für 100 Filmtabletten á 100 mg)</p> <p>Pro Behandlung: In der ersten Woche wurde die Azathioprin-Dosis mit 1 mg/kg/Tag begonnen und bis zur 2. Wochen auf eine Zieldosis von 2 mg/kg/Tag erhöht.</p> <p>Die Behandlung erfolgt patientenindividuell</p>
<p><i>oder</i></p> <p>Mycophenolat-Mofetil (CellCept) Roche Pharma AG</p> <p>110.000 mg 100 Hartkapseln á 250 mg 300 Hartkapseln á 250 mg 50 Filmtabletten á 500 mg 150 Filmtabletten á 500 mg 4 Durchstechflaschen á 500 mg</p> <p>(Mowel) Panacea Biotec Germany GmbH</p>	<p>Packungspreise: 279,98 € (für 110.000 mg) 109,34 € (für 100 Hartkapseln á 250 mg) 302,30 € (für 300 Hartkapseln á 250 mg) 103,64 € (für 50 Filmtabletten á 500 mg) 285,37 € (für 150 Filmtabletten á 500 mg) 89,24 € (für 4 Durchstechflaschen á 500 mg)</p> <p>465,17 € (für 250 Filmtabletten á 500 mg)</p> <p>Pro Behandlung: Keine Angabe</p>

250 Filmtabletten á 500 mg
Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter (3, 4) hinterlegt.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Avacopan (Tavneos®) 10 mg, 30 St., PZN: 17441932	Erwachsene Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA)	102.210,22 €	Patientenindividuell	Patientenindividuell	<u>Kosten Avacopan (Tavneos®):</u> 102.210,22 € <u>Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen:</u> Patientenindividuell
Avacopan (Tavneos®) 10 mg, 180 St., PZN: 17441949	Polyangiitis (MPA)	98.913,91 €	Patientenindividuell	Patientenindividuell	<u>Kosten Avacopan (Tavneos®):</u> 98.913,91 € <u>Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen:</u> Patientenindividuell

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter (2) hinterlegt.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

#### **Versorgungssituation**

Der behandelnde Arzt entscheidet unter Berücksichtigung verschiedener Kriterien für jeden Patienten individuell, welche der möglichen Therapien eingesetzt werden. Die

verwendeten Wirkstoffe werden somit patientenindividuell in Abhängigkeit der Behandlungsphase, des Krankheitsverlaufs und der Vortherapie eingesetzt (5). Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt eine Plasmapherese in Betracht.

Die Behandlung von AAV wird in die Induktions- und in die Erhaltungstherapie unterteilt, in denen verschiedene Medikationsschemata zum Einsatz kommen (6, 7). Es besteht eine Diskrepanz zwischen denen in der Indikation zugelassenen und den von der Leitlinie empfohlenen bzw. in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln (5). Die Wirkstoffe Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolat Mofetil sind 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.

#### **Versorgungsanteil**

Unabhängig von der hergeleiteten Prävalenz der Erkrankung sind nur die GPA- und MPA-Patienten für die Therapie mit Avacopan (Tavneos®) relevant, die an einer aktiven und schweren Verlaufsform der Erkrankung leiden und somit über mehrere Tage stationär behandelt werden müssen. Dieser Herleitung nach, basierend auf Daten der Krankenhausaufenthalte von Patienten mit GPA und MPA als Hauptdiagnose (Tabelle 3-4), wurde eine Gesamtzahl an GKV-Patienten im Jahr 2020 von kleiner als 2.180 bis 2.282 Patienten ermittelt. Unter der Annahme, dass in den folgenden Jahren keine starke Zunahme der Patientenzahlen zu erwarten

ist, so wird dieser Versorgungsanteil von Avacopan (Tavneos®) sich im gleichen Rahmen befinden.

Dies stellt die maximale Zahl der Patienten für Avacopan (Tavneos®) dar. In der Versorgungsrealität werden weniger Patienten mit Avacopan (Tavneos®) behandelt werden. Eine Schätzung dazu kann nicht gemacht werden.

### **Kontraindikation**

Avacopan ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie der verwendeten Hilfsstoffe kontraindiziert (1). Bei den weiteren Hilfsstoffen handelt es sich um Macrogolglycerin-Hydroxystearat, Macrogol 4000, Gelatine, rotes Eisenoxid (E172), gelbes Eisenoxid (E172), schwarzes Eisenoxid (E172), Titandioxid (E171) und Polysorbat 80.

### **Besondere Patientengruppen**

Für bestimmte Patientenpopulationen liegen Einschränkungen für eine Therapie mit Avacopan (Tavneos®) vor (1). Da Avacopan nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) untersucht wurde, wird die Anwendung von Avacopan bei diesen Patientengruppen nicht empfohlen. Avacopan wurde nicht bei Dialyse-Patienten mit ANCA-assoziiertes Vaskulitis untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bei Kindern (jünger als 18 Jahre) wurde bisher nicht nachgewiesen. Es liegen begrenzte Daten bei Jugendlichen (12-17 Jahre) vor, nicht aber bei Kindern unter 12 Jahren. Auf der Grundlage dieser begrenzten Daten ist eine Behandlung von Kindern mit Avacopan nicht empfohlen.

Avacopan wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen.

### **Therapieabbrüche**

In der pivotalen Studie ADVOCATE ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan (Tavneos®) über 52 Wochen untersucht worden (8). Die Häufigkeit des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von Therapie-bedingten unerwünschten Ereignissen war in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 28/164 Patienten (17,1%) in der Prednison-Gruppe und 27/166 Patienten (16,3%) in der Avacopan-Gruppe.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es werden keine Änderungen erwartet.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels Avacopan (Tavneos®) entnommen (1). Die Kosten für die Therapie mit Avacopan wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2022) verfügbaren Daten berechnet.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Agency EM. Fachinformation Avacopan. 2022.
2. Fresenius. Vifor Pharma Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten von Avacopan (Tavneos(R)). 2022.

3. Fresenius. Vifor Pharma Herleitung und Berechnung der Kosten der Begleitmedikationen von Avacopan (Tavneos(R)). 2022.
4. Fresenius. Vifor Pharma Preise von Methylprednisolon (i.v.). 2022.
5. Gemeinsamer B. Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2020-B-217. 2020.
6. Hellmich B. Current guidelines on ANCA-associated vasculitides: Common features and differences. *Z Rheumatol.* 2017;76(2):133-42.
7. 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.
8. ChemoCentryx. Clinical study report CL010\_168. 2020.



### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation (1).

#### **Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte**

Die Behandlung mit Avacopan 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 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 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. Grapefruitsaft sollte bei Patienten, die mit Avacopan behandelt werden, vermieden 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 ist keine Dosisanpassung erforderlich, da klinische Studien zeigen, dass das Sicherheitsprofil von Patienten ab 65 Jahren dem von Erwachsenen unter 65 Jahren entspricht. Die Plasmaexposition von Avacopan war bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ähnlich. Daher ist keine Dosisanpassung aufgrund der Nierenfunktion erforderlich. Die Exposition wurde nach einer Einzeldosis von 30 mg Avacopan bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mittlerer (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionsstörung untersucht. Es wurde keine signifikante Veränderung der Pharmakokinetik im Vergleich zu gesunden Patienten beobachtet. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist daher keine Dosisanpassung erforderlich.

### **Überdosierung**

Avacopan wurde an gesunden Probanden in einer maximalen Tagesgesamtdosis von 200 mg (verabreicht als 100 mg zweimal täglich) über 7 Tage untersucht ohne Anzeichen von dosislimitierenden Toxizitäten festzustellen. 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 ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie der verwendeten Hilfsstoffe kontraindiziert. Bei den weiteren Hilfsstoffen handelt es sich um Macrogolglycerin-Hydroxystearat, Macrogol 4000, Gelatine, rotes Eisenoxid (E172), gelbes Eisenoxid (E172), schwarzes Eisenoxid (E172), Titandioxid (E171) und Polysorbat 80.

### **Interaktionen**

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

#### ***Wirkung von starken CYP3A4-Induktoren auf Avacopan***

Die gleichzeitige Verabreichung von Avacopan mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Enzyminduktor, führte zu einer Abnahme der Fläche-unter-der-Konzentrationszeit-Kurve (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) von Avacopan um ca. 93 % bzw. 79 %. Da diese Wechselwirkung zu einem Verlust der Wirksamkeit von Avacopan führen kann, sollte die Anwendung von starken CYP3A4-Enzyminduktoren (z. B. Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) mit Avacopan

vermieden werden. Patienten, bei denen eine langfristige Verabreichung dieser Wirkstoffe zu erwarten ist, sollten nicht mit Avacopan behandelt werden. Wenn eine kurzfristige gleichzeitige Verabreichung bei einem Patienten, der bereits Avacopan einnimmt, nicht vermieden werden kann, muss der Patient engmaschig auf ein Wiederauftreten der Krankheitsaktivität überwacht werden.

### ***Wirkung von moderaten CYP3A4-Induktoren auf Avacopan***

Vorsicht ist geboten, wenn moderate CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin und Modafinil) als Begleitmedikation mit Avacopan verordnet werden, und der Nutzen und die Risiken von Avacopan sind sorgfältig abzuwägen.

### ***Wirkung von starken CYP3A4-Inhibitoren auf Avacopan***

Die gleichzeitige Verabreichung von Avacopan mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Enzyminhibitor, führte zu einem Anstieg der AUC und C<sub>max</sub> von Avacopan um etwa 119 % bzw. 87 %. Daher sollten starke CYP3A4-Enzyminhibitoren (z.B. Boceprevir, Clarithromycin, Conivaptan, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Mibefradil, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin und Voriconazol) bei Patienten, die mit Avacopan behandelt werden, nur mit Vorsicht angewendet werden. Sie müssen auf das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen durch die erhöhte Avacopan-Exposition überwacht werden.

### ***Weitere Interaktionen***

Grapefruit und Grapefruitsaft können die Konzentration von Avacopan erhöhen; daher sollten Grapefruit und Grapefruitsaft bei Patienten, die mit Avacopan behandelt werden, vermieden werden.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Schwerwiegende Ereignisse von erhöhten hepatischen Transaminasen mit erhöhtem Bilirubin wurden bei Patienten beobachtet, die Avacopan in Kombination mit Cyclophosphamid (gefolgt von Azathioprin oder Mycophenolat) oder Rituximab und anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln erhielten.

Avacopan 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 enthält als Hilfsstoff Macrogolglycerolhydroxystearat, das Magenverstimnungen und Durchfall verursachen kann.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Avacopan auf die menschliche Fertilität vor. Tierdaten zeigten keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität.

### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Avacopan bei schwangeren Frauen vor. Studien an Tieren haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt, mit Ausnahme einer erhöhten Inzidenz von Skelettveränderungen bei Hamstern bei der höchsten getesteten Dosis.

Avacopan wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen.

### ***Stillzeit***

Avacopan wurde nicht in der Milch stillender Tiere nachgewiesen; aber es wurde im Plasma säugender Tiernachkommen, ohne erkennbare Auswirkungen auf die Nachkommenschaft, festgestellt. Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen oder die Therapie mit Avacopan abgebrochen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die an ANCA-assoziierte Vaskulitis leidende Frau abzuwägen ist.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen**

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

## **Pharmazeutische Angaben**

Avacopan wird als Hartkapsel verabreicht. Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan. Die Kapselhülle besteht zusätzlich aus Macrogolglycerin-Hydroxystearat, Macrogol 4000. Die Kapselhülle setzt sich aus Gelatine, rotes Eisenoxid (E172), gelbes Eisenoxid (E172), schwarzes Eisenoxid (E172), Titandioxid (E171) und Polysorbat 80 zusammen.

Die Haltbarkeit der Hartkapseln beträgt 3 Jahre. Es sind keine besonderen Temperatur-Lagerungsbedingungen erforderlich. Sie sollten in der Originalverpackung aufbewahrt werden. Bei der Originalverpackung handelt es sich um eine Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Verschluss und Induktionssiegel. Es gibt Packungsgrößen mit 30 oder 180 Hartkapseln.

Für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial gelten keine besonderen Anforderungen. Es ist in Übereinstimmung mit den örtlichen Anforderungen zu entsorgen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anforderungen die sich aus Annex IIb des European Assessment Reports (EPAR(1)) ergeben, wurden wie folgt formuliert:

#### **Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

#### **Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports (PSURs))***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Annex IV wurde nicht erstellt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die vorgeschlagenen Risiken von Avacopan (Tavenos®) sowie Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken wurden in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (2, 3) wie folgt aufgelistet:

- Spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Ratschläge zur korrekten Anwendung, die sich an Patienten und Gesundheitspersonal richten sollten in der Packungsbeilage und Fachinformation aufgeführt werden.
- Wichtige Hinweise sollten auf der Verpackung des Arzneimittels stehen.
- Die zugelassene Packungsgröße: Die Menge des Arzneimittels in einer Packung sollte so gewählt sein, die richtige Anwendung gesichert ist.
- Der rechtliche Status des Arzneimittels: Die Art und Weise, wie ein Arzneimittel an den Patienten abgegeben wird (z. B. mit oder ohne Rezept), kann dazu beitragen, seine Risiken zu minimieren.

Zusammen stellen diese Maßnahmen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung dar. Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen gesammelt und regelmäßig analysiert, einschließlich des PSUR, so dass damit bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen stellen die Routine der Pharmakovigilanz-Aktivitäten dar.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 3-15

Tabelle 3-15) sind die identifizierten und potenziellen Risiken von Avacopan (Tavneos®) sowie Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken zusammengefasst.

Tabelle 3-15: Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsaspekten

Sicherheitsaspekt	Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivität
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Leberschädigung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Summary Product Characteristics (SmPC) Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 Patienteninformationsblatt Abschnitte 2 und 4 Empfehlung für Leberfunktionstests Überwachung, Sensibilisierung für Patienten mit Leber Lebererkrankungen ist in SmPC Abschnitt 4.4 und Patienteninformationsblatt Abschnitt 2 Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen hinaus und Signalerkennung: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Post-Authorisation Sicherheitsstudie
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Kardiovaskuläre Sicherheit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.4 Patienteninformationsblatt Abschnitt 2 Informationen zur kardiovaskulären Sicherheit sind in SmPC Abschnitt 4.4 und Patienteninformationsblatt Abschnitt 2 enthalten Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen hinaus und Signalerkennung: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Post-Authorisation Sicherheitsstudie
Schwerwiegende Infektion	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und Abschnitt 4.8 Patienteninformationsblatt Abschnitt 2 und 4 Informationen zu schwerwiegenden Infektionen sind in SmPC Abschnitt 4.4 und Patienteninformationsblatt Abschnitt 2 enthalten Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen hinaus und Signalerkennung: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Post-Authorisation Sicherheitsstudie
Malignität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.4 Patienteninformationsblatt Abschnitt 2 Informationen zur Malignität sind in SmPC Abschnitt 4.4 und im Patienteninformationsblatt	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen hinaus und Signalerkennung: Keine

Sicherheitsaspekt	Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivität
	Abschnitt 2 enthalten Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Medikament Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Post-Authorisation Sicherheitsstudie

Im European Public Assessment Report (EPAR(1)) wurden folgende Angaben zur Risikominimierung veröffentlicht:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten EU-Risk-Management-Plans beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des EU-Risk-Management-Plans durch.

Ein aktualisierter Risk Management Plan ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*



Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Modul Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels Avacopan (Tavneos®) sowie auf den im EPAR veröffentlichten Risk Management Plan (1, 2).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Agency EM. Fachinformation Avacopan. 2022.
2. Agency EM. EPAR-Risk Management Plan Zusammenfassung. 2022.
3. Pharma V. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR AVACOPAN (CCX168). 2021.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation entspricht dem 26.01.2022 (1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Es sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen (EBM) notwendig.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Agency EM. Fachinformation Avacopan. 2022.